

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 06-233811  
(43)Date of publication of application : 23.08.1994

(51)Int.Cl.

A61L 27/00  
A61F 2/02  
A61F 2/04  
A61M 1/10  
A61F 2/28  
A61L 33/00

(21)Application number : 05-306908  
(22)Date of filing : 07.12.1993

(71)Applicant : SMITH & NEPHEW RICHARDS INC  
(72)Inventor : DAVIDSON JAMES A  
MISHRA AJIT K  
PAUL KOVACS

(30)Priority

Priority number : 92 986280	Priority date : 07.12.1992	Priority country : US
93 36414	24.03.1993	US
93 112599	26.08.1993	US

**(54) MEDICAL IMPLANT SEGMENT MADE OF BIOCOMPATIBLE AND LOW MODULUS TITANIUM ALLOY**

**(57)Abstract:**

**PURPOSE:** To provide a medical implantable segment which does not discharge any toxic ion or potential toxic ion caused by a corrosive action of body fluids, and which is excellent in biocompatibility after implanted into a living body by composing the segment of titanium, niobium and zirconium, and a composition having a specified flexible modulus.  
**CONSTITUTION:** This medical implantable segment is made of a highly intensified and lower modulus alloy consisting of titanium niobium and zirconium processed by a hot-working. The content of the niobium is approximately 10-20% wt. or 25-50% wt., and that of the zirconium to be approximately 0-20% wt. for minimizing the modulus smaller than approximately 90 Gpa. From this alloy, an implantable segment is obtained capable of transplanting into a blood vessel of the heart such as a heart valve or artificial heart and the like is obtained. This alloy is substantially of  $\beta$ -phase, and has an intensity of more than 620 MPa, and the medical implantable segment has a part of outside surface protective coating selected from a group consisting of oxides, nitrides, carbides and carbon nitride.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]  
[Date of sending the examiner's decision of rejection]  
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]  
[Date of final disposal for application]  
[Patent number]  
[Date of registration]  
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-233811

(43)公開日 平成6年(1994)8月23日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	U	7167-4C		
	E	7167-4C		
A 6 1 F 2/02		9361-4C		
2/04		9361-4C		
		9361-4C		
		A 6 1 F 2/22		
審査請求 未請求 請求項の数72 OL (全 28 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平5-306908

(22)出願日 平成5年(1993)12月7日

(31)優先権主張番号 9 8 6 2 8 0

(32)優先日 1992年12月7日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(31)優先権主張番号 0 3 6 4 1 4

(32)優先日 1993年3月24日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(31)優先権主張番号 1 1 2 5 9 9

(32)優先日 1993年8月26日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 591023491

スミス アンド ネフュー リチャーズ  
インコーポレーテッド

SMITH & NEPHEW RICH  
ARDS INCORPORATED

アメリカ合衆国、テネシー 38116、メン  
フィス、ブルクス ロード 1450

(72)発明者 ジェームス エー ダヴィッドソン

アメリカ合衆国、テネシー 38139 ジャ  
ーマンタウン ウィンディ オークス ド  
ライブ 2573

(74)代理人 弁理士 野河 信太郎

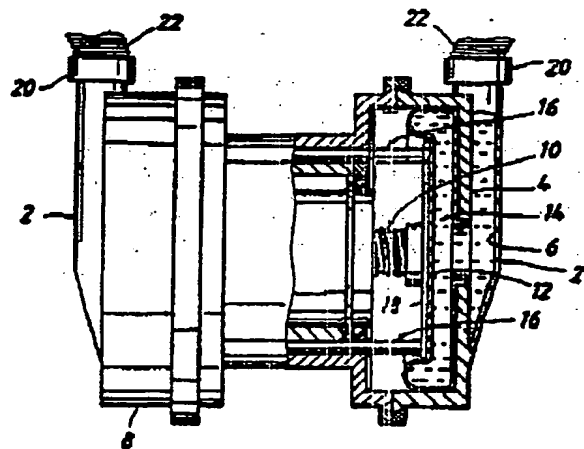
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生体適合性で低モジュラスのチタン合金からなる医療用移植片

#### (57)【要約】

【目的】 低モジュラス、高強度を有し、生体内に外科的に移植した後、体液の腐食作用により、生体内に毒性或は潜在的な有毒性のイオンを放出しない、生体適合性にすぐれた医療用移植片を提供する。

【構成】 医療用移植片が、(i)チタンと、(i i)約10～20wt%のニオブあるいは約25～50wt%のニオブと、(i i i)任意には、約20wt%までのジルコニウムとから本質的に構成された金属合金からなる。生体内に外科的に移植した後、短期及び長期にわたり体液の腐食作用により生体内に毒性あるいは潜在的な有毒性のイオンを放出しない。また、チタン合金は、骨に近い低弾性モジュラスと高強度を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 医療用移植片が、

(i) チタンと、

(ii) 約10~20wt%のニオブあるいは約25~50wt%のニオブと、

(iii) 任意には、約20wt%までのジルコニウムとから本質的になる金属合金からなり、

約90GPaより小さい弾性モジュラスを有し、生体内に外科的に移植した後、体液の腐食作用により生体内に毒性あるいは潜在的な毒性のイオンを放出しないことを特徴とする、体液の腐食作用がある生体内への移植に対し、低弾性と高強度を有する生体適合性医療用移植片。

【請求項2】 医療用移植片が、心血管移植片であることを特徴とする、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項3】 医療用移植片が、

(i) チタンと

(ii) 約10wt%~20wt%のニオブと

(iii) 約20wt%までのジルコニウムとを本質的に含む、請求項1あるいは2記載の医療用移植片。

【請求項4】 医療用移植片が、

(i) チタンと

(ii) 約35~50wt%のニオブと

(iii) 約20wt%までのジルコニウムとを本質的に含む、請求項1あるいは2記載の医療用移植片。

【請求項5】 医療用移植片が、骨用プレート、骨用ねじ、脊椎間ロッド及び圧縮用臀部ねじからなるグループから選択されてなる、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項6】 合金が、移植片の弾性係数に重大な影響を及ぼすことなくベータ相を安定させるに足る量のチタンを含有する、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項7】 合金が、実質的にベータ相であり、約620MPaより大きい強度を有する、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項8】 合金が、本質的に7.4wt%のチタン、1.3wt%のニオブ及び1.3wt%のジルコニウムからなる、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項9】 合金が、実質的にベータ相であり、約620MPaより大きい強度を有する、請求項8記載の医療用移植片。

【請求項10】 医療用移植片が、さらに合金の要素である酸化物、窒化物、炭化物及び炭素窒化物からなるグループから選択された外表面の保護用コーティングを少なくとも一部に含む、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項11】 移植片が、さらにその外表面の少なくとも一部に、アモルファスのダイヤモンド状の炭素の保護用コーティングを有する、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項12】 金属合金が、移植片の外表面の下において内部で酸化あるいは窒化して硬化した医療用移植片を形成する、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項13】 移植片が、大腿部の構成要素及び脛骨の土台構成要素からなるモジュール化された膝関節部の構成要素から選択される、請求項1記載の医療用移植片。

【請求項14】 移植片を構成する金属合金が、移植片の外表面の下において内部で酸化あるいは窒化して硬化した医療用移植片を形成する、請求項13記載の医療用移植片。

【請求項15】 移植片を構成する合金が、実質的にベータ相であり、約620MPaより大きい強度を有する、請求項13記載の医療用移植片。

【請求項16】 移植片を構成する合金が、本質的に7.4wt%のチタン、1.3wt%のニオブ及び1.3wt%のジルコニウムからなることを特徴とする、請求項13記載の医療用移植片。

【請求項17】 移植片が、さらに、その外表面の少なくとも一部に、アモルファスのダイヤモンド状の炭素の保護用コーティングを有してなる、請求項13記載の医療用移植片。

20 【請求項18】 移植片が、さらに、金属合金の要素である酸化物、窒化物、炭化物及び炭素窒化物からなるグループから選択された外表面保護用コーティングを少なくとも一部に含む、請求項13記載の医療用移植片。

【請求項19】 心血管移植片が、患者の生体組織に移植される、血液との適合性を高めた心臓バルブの補綴具を構成する医療用移植片であって、心臓バルブが、

30 (a) (i) チタンと、(ii) 約10wt%~20wt%までのニオブあるいは、約35wt%~約50wt%のニオブと、(iii) 任意には、約20wt%までのジルコニウムとからなる合金で製造され、心臓バルブを患者に移植した際、血液が流れる孔を有するバルブ本体と、

(b) バルブ本体に対して動くことができ、バルブ本体の孔を閉じて孔に血液が流れないように血液を制御する血流制御装置と、

(c) バルブ本体に装着され、前記血流制御装置をバルブ本体の孔に密接する箇所拘束する拘束手段とを含む、請求項2記載の医療用移植片。

40 【請求項20】 合金が、約0.5wt%~約20wt%のジルコニウムを含む、請求項19記載の心臓バルブの補綴具。

【請求項21】 バルブの本体外表面が、酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程により硬化された、請求項20記載の心臓バルブの補綴具。

【請求項22】 バルブの本体外表面が、さらに、薬剤によって被覆されてなる、請求項19記載の心臓バルブの補綴具。

50 【請求項23】 バルブの本体外表面が、さらに、ホウ素化と銀のドーピングからなるグループから選択された

1つの工程で製造された耐摩擦性のある表面を含む、請求項19記載の心臓バルブの補綴具。

【請求項24】 医療用移植片が、機械的な摩耗及び微細な腐食を受ける表面を構成要素として具備する心室補助装置であって、改良点には

(a) チタンと、

(b) 約10wt%～約20wt%のニオブ、あるいは約25wt%～約50wt%のニオブと、

(c) 任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金からなる構成要素を含む、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項25】 合金が、約0.5wt%～約20wt%のジルコニウムを含む、請求項24記載の心室補助装置。

【請求項26】 心室補助装置が、機械的な摩耗及び微細な腐食を受ける表面を酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程により、硬化されてなる、請求項25記載の心室補助装置。

【請求項27】 心室補助装置の表面が、薬剤で被覆された、請求項24記載の心室補助装置。

【請求項28】 心室補助装置が、さらに、機械的な摩耗及び微細な腐食を受ける表面を被覆する、銀のドーピング及びホウ素化からなるグループから選択された1つの工程により施されたコーティングを含む、請求項24記載の心室補助装置。

【請求項29】 医療用移植片が、患者に移植された際、血液と接触する表面を有する構成要素を含む心室補助装置であって、その改良点が、前記構成要素を、

(a) チタンと、

(b) 約10wt%～約20wt%のニオブあるいは約35wt%～約50wt%のニオブと、

(c) 任意には、約20wt%までのジルコニウムを含む合金で製造されてなる請求項2記載の医療用移植片。

【請求項30】 合金が、約0.5wt%～約20wt%のジルコニウムを含む、請求項29記載の心室補助装置。

【請求項31】 心室補助装置が、血液と接触する表面を、酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程により硬化されてなる、請求項30記載の心室補助装置。

【請求項32】 血液と接触する表面が、薬剤を含む組成物で被覆されてなる、請求項29記載の心室補助装置。

【請求項33】 医療用移植片が、患者の胸部の空隙に移植する完全人工心臓装置からなり、患者に使用する際、機械的な摩耗及び微細な腐食を受ける表面を有する構成要素を含む、その改良部分が、

(a) チタンと

(b) 約10wt%～約20wt%のニオブあるいは約

35wt%～約50wt%のニオブと、

(c) 任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金で製造された構成要素を具備してなる、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項34】 合金が、約0.5wt%～約20wt%のジルコニウムを含む、請求項33記載の完全人工心臓装置。

【請求項35】 完全人工心臓装置が、機械的な摩耗及び微細な腐食を受ける表面を酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程により硬化されてなる、請求項34記載の完全人工心臓装置。

【請求項36】 医療用移植片が、機械的な摩耗及び微細な腐食を受ける表面を、銀のドーピング及びホウ素化からなるグループから選択された1つの工程でコーティングにより硬化されてなる、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項37】 医療用移植片が、患者の胸部の空隙に移植される完全人工心臓装置からなり、患者に使用された際、血液と接触する表面を呈する構成要素を含み、前記構成要素が、

(a) チタンと、

(b) 約10wt%～約20wt%のニオブあるいは約35wt%～約50wt%のニオブと、

(c) 任意には、約20wt%までのジルコニウムを含む合金で製造されてなる、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項38】 合金が、約0.5wt%～約20wt%のジルコニウムを含む、請求項37記載の完全人工心臓装置。

【請求項39】 完全人工心臓装置が、その構成要素の外表面を、酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程により硬化されてなる、請求項38記載の完全人工心臓装置。

【請求項40】 血液と接触する表面が、薬剤からなる外表面層で被覆されてなる、請求項37記載の完全人工心臓装置。

【請求項41】 医療用移植片が、生体に挿入して外科手術をおこなう、可撓性を有するガイド・ワイヤーを含み、ガイド・ワイヤーが、

(a) 患者あるいはカテーテルに挿入するための遠位端と、ガイド・ワイヤーを制御するための近位端とを有する、細長くかつ可撓性のあるガイド・ワイヤー本体と、

(b) (i) チタンと、(ii) 約10wt%～約20wt%のニオブあるいは約35wt%～約50wt%のニオブと、(iii) 任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金からなり、細長いガイド・ワイヤー本体の長手軸に沿って内部に配設された細長いガイド・ワイヤーのコアとを含む、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項42】 ガイド・ワイヤーが、さらに、細長い本体の近位端に、硬化した切口を有してなる、請求項41記載のガイド・ワイヤー。

【請求項43】 合金が、約0.5wt%～約20wt%のジルコニウムを含む、請求項41記載のガイド・ワイヤー。

【請求項44】 請求項41のガイド・ワイヤーのコアが、酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程により製造された硬化した外表面を有してなる、請求項43記載のガイド・ワイヤー。

【請求項45】 生体組織と接触するワイヤーの表面が、薬剤を含む組成物によって被覆されてなる、請求項41記載のガイド・ワイヤー。

【請求項46】 ガイド・ワイヤーが、さらに、銀のドーピング及びホウ素化からなるグループから選択された1つの工程により製造された硬化した外表面を備えてなる、請求項41記載のガイド・ワイヤー。

【請求項47】 医療用移植片が、血液、尿あるいは、胃腸器官の容器が内側に折れ曲がらないように支持する膨張可能なステントであって、前記のステントが、

(i) チタンと、

(ii) 約10wt%～約20wt%のニオブあるいは約35wt%～約50wt%のニオブと、

(iii) 任意には、約20wt%までのジルコニウムを含む合金で形成され、合金の半径方向外方に向かって膨張可能な実質的に円筒状のステントの本体からなり、ステントの本体が、予想外の状態で容易に容器を挿入される大きさであり、膨張した状態においては、容器を開いておく大きさであり、ステントの本体が、本体を半径方向外方に向かって膨張する手段を受けるための通過孔を有してなる、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項48】 合金が、約0.5wt%～約20wt%のジルコニウムを含む、請求項47記載のステント。

【請求項49】 ステントの表面が、酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程により硬化されてなる、請求項48記載のステント。

【請求項50】 ステントの表面が、薬剤を含む組成物で被覆されてなる、請求項47記載のステント。

【請求項51】 ステントの表面が、さらに、ホウ素化と銀のドーピングからなるグループから選択された1つの工程によって被覆されたコーティングを具備してなる、請求項47記載のステント。

【請求項52】 医療用移植片が、生体の中で、器官との間で電気信号を交信する、生体適合性のあるリード線あるいはセンサーを含み、

前記リード線が、可撓性を有し、近位端と遠位端を有する細長い本体からなり、前記本体が、

(a) (i) チタンと、(ii) 約10wt%～約20

wt%のニオブあるいは、約35wt%～約50wt%のニオブと、(iii) 任意には、約20wt%までのジルコニウムを含む合金からなる、電気信号を伝達する電気導電性のコアを含む、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項53】 合金が、約0.5wt%～20wt%のジルコニウムを含む、請求項52記載のリード線。

【請求項54】 合金が、さらに、導電性のコアを取り囲む薄い非導電層を含む、請求項53記載のリード線。

【請求項55】 リード線が、さらに、非導電層の上に、薬剤を含むコーティングを具備してなる、請求項53記載のリード線。

【請求項56】 医療用移植片が、生体の皮膚を貫通して、人体から突出する、低い弾性モジュラスと生体適合性がある経皮的移植片からなり、移植片が、

(a) (i) チタンと、(ii) 約10wt%～約20wt%のニオブあるいは、約35wt%～約50wt%のニオブと、(iii) 任意には、電気信号を伝達する約20wt%までのジルコニウムとを含む合金から製造した低い弾性モジュラスを有する移植片本体からなり、移植片本体が、患者に挿入するための第1の端と、患者の外部に突出する第2の端とを有してなる、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項57】 合金が、約0.5wt%～20wt%のジルコニウムを含む、請求項56記載の経皮的移植片。

【請求項58】 移植片が、酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程で製造された硬化外表面を有してなる、請求項57記載の経皮的移植片。

【請求項59】 医療用移植片が、さらに、移植片の表面に薬剤を含むコーティングを含む、請求項56記載の経皮的移植片。

【請求項60】 医療用移植片が、さらに、銀のドーピングとホウ素化とからなるグループから選択された1つの工程で製造された、耐摩擦性を有する層を移植片本体に含む、請求項56記載の経皮的移植片。

【請求項61】 医療用移植片が、さらに、機械的な摩擦及び微細な侵食を受ける表面を有する構成要素を含む外付けの機械式心臓からなり、改良部分が、

(a) チタンと、

(b) 約10wt%～約20wt%のニオブあるいは約35wt%～約50wt%のニオブと、

(c) 任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金の構成要素を含む、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項62】 金属合金が、約0.5wt%～約20wt%のジルコニウムを含む、請求項61記載の機械式心臓。

【請求項63】 合金が、さらに、機械的な摩耗及び微細な侵食を受ける構成要素の上に、硬化した外表面を含む、請求項62記載の機械式心臓。

【請求項64】 医療用移植片が、さらに、銀のドーピングとホウ素化とからなるグループから選択された1つの工程で製造された耐摩擦性のあるコーティングを、機械的な摩耗及び微細な侵食を受ける表面に含む、請求項61記載の機械的心臓。

【請求項65】 医療用移植片が、さらに、前記心臓を使用して患者に血液を供給する際、血液と接触する構成要素を含む外付けの機械式心臓を含む、請求項61記載の医療用移植片。

【請求項66】 医療用移植片を構成する合金が、約0.5〜約20wt%のジルコニウムを含む、請求項65記載の機械心臓。

【請求項67】 機械式心臓が、さらに、血液に接触する構成要素の外表面に、薬剤を含むコーティングを具備する、請求項65記載の機械式心臓。

【請求項68】 医療用移植片が、耐久性が向上され、衝撃性があり、血栓を形成しにくくし、血液と親和性がある血管移植片であって、前記血管移植片が、

(a) チタンと、

(b) 約10wt%〜約20wt%のニオブあるいは約35wt%〜約50wt%のニオブと、

(c) 任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金からなり、前記血管移植片が、除去した血管に取って代わる大きさの貫通孔を有してなる、請求項2記載の医療用移植片。

【請求項69】 合金が、約0.5wt%〜約20wt%のジルコニウムを含む、請求項68記載の血管移植片。

【請求項70】 血管移植片が、さらに、酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択された1つの工程により製造された硬化表面を管本体の中に含む、請求項69記載の血管移植片。

【請求項71】 血管移植片が、さらに、ヘパリン、フォスファチジルコリン及び1つの薬剤からなるグループから選択されたコーティングを含む、請求項68記載の血管移植片。

【請求項72】 血管移植片が、さらに、銀のドーピングとホウ素化とからなるグループから選択された1つの工程で付着され、耐摩擦性があるコーティングを管本体に含む、請求項68記載の血管移植片。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、高い強度と、生体適合性を有する金属移植片に関する。特に、この発明は、合金に施される一連の特定の冶金工程で形成される弾性係数が低く強度の高い、チタニウム合金の医療用移植片に関する。さらに、人体に移植された場合に短期あるいは

は長期の強い副作用を有することが示されているかあるいは示唆されている、いかなる元素も含まない合金からなる医療用移植片に関する。

【従来の技術】

【0002】弾性モジュラスは低いが高い耐疲労性・耐腐食性を有し、擦過摩耗に耐性のある金属が、これまでのおよび今後の適応において必要である。例えば、整形移植技術の分野では、金属は、股関節および膝関節のような荷重が付加される移植片を形成するために現在でも最も一般的に使用される素材である。

【0003】ステンレス鋼、ビタリウム(コバルト合金)およびチタニウム等の金属および金属合金は、成功裏に使用されている。これらの素材は、必要な強度特性を有するが、一般的に、最適な移植用素材を形成するために十分な弾力および可塑性を持たない。さらに、多くの合金は、近年の研究により人体にいくらかの長期の副作用を及ぼすことが示唆されているアルミニウム、バナジウム、コバルト、ニッケル、モリブデンおよびクロムのような元素を含有する。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】補綴用移植片において一般的に使用される多くの金属合金は、他の利用分野、例えば飛行機産業においても開発されてきた。これらの合金は、機械的な強度を有し、受け入れられるに足る生体適合性のレベルを現すため、近年、移植片の素材として適切であると考えられてきた。しかし、これらの素材は、一般的に、弾性モジュラスが骨よりも非常に高い。例えば、316ステンレス鋼の弾性モジュラスは約200GPaであり、一方キャスト熱処理されたCo-Cr-Mo合金は240GPaである。

【0005】多くのこれらの金属が、ある程度腐食し、そのため長期間の使用有害となり得るイオンを電離することでも知られている。体液の腐食効果が化学的・電気化学的の両方に依存すると考えられている。例えば、アルミニウム金属イオンは、アルツハイマー病に関連し、バナジウム、コバルト、モリブデン、ニッケルおよびクロムは毒性または発ガン性があると懸念されている。

【0006】腐食の問題を克服するために生体適合性のあるプラスチック、セラミック、または酸化物で金属をコートすることが示唆されている。しかし、コーティングは擦り減り易く、薄い層に裂けたり金属基板から分離したりして、金属を体液にさらしてしまう。

【0007】一般的に、移植金属合金を不動態化(passivate)することが産業上の通例になっている。しかし不動態化すると、薄く、アモルファスで、不完全に着いた保護フィルムを形成するに滞り、体内で腐食により製成された物質を除去するために完全に効果的であることは証明され得ない。特に体内において侵食が生じる場合に顕著である。

【0008】移植片用の金属としては、チタニウム合金が、強度が高く、比較的低い弾性モジュラスであるため体内で腐食されにくく、ステンレス鋼よりも有益である。現在使用されているTi-6Al-4V合金は、冷却すると約1000°Cで、 $\beta$ 構造から $\alpha + \beta$ 構造に転移する。この転移温度は、モリブデン、ジルコニウム、ニオブ、バナジウム、タンタル、コバルト、クロム、鉄、マグネシウムおよびニッケル等の $\beta$ 相安定剤を一つ以上添加することによって低温に移行する。

【0009】有害な金属を含有しない合金の開発を目的とした検討がされている。例えば、Steinemannらの米国特許第4,040,129号は、一つの成分としてチタニウムまたはジルコニウムを、もう一つの成分として一つまたはそれ以上のニッケル、タンタル、クロム、モリブデンまたはアルミニウムを含有するが、比較的低い弾性モジュラスを有する利点、または高温焼結処理（約1250°C）に伴う利点または欠点を認めず、または示唆しない。一般にこの高温焼結処理は、多孔金属コーティングを施すために用いられる。骨はこの多孔内に成長して、骨格の構造内にセメントを用いない引っ張り装置（press-fit-devices）を安定させる。

【0010】Steinemannの特許には、銅、コバルト、ニッケル、バナジウムおよびスズは回避できない不純物として存在する場合を除いて除外されるべきであると記載されているが、クロム、モリブデンおよびアルミニウムのいずれかまたはすべてを含有することはすべて強力な長期的な副作用を有すると考えられている。しかし、これらは、上記金属をあわせた重量が合金の総重量の20%を越えない限り、許容可能であるとしている。

【0011】Wangらの米国特許第4,857,269号は、補綴用移植片に用いる、高強度と低モジュラスを有するといわれているチタニウム合金に関する。チタニウム合金は、少なくとも一つのイソモルファス $\beta$ 安定剤およびニオブを2.4重量%までの含有量：鉄、マグネシウム、クロム、コバルトまたはニッケルからなる群の少なくとも一つを3重量%の共析の $\beta$ 安定剤、アルミニウムおよびランタンからなる群の金属 $\alpha$ 安定剤を任意に3重量%まで、を含む。付随する不純物として0.05%までの炭素、0.30%の酸素、0.02%の窒素、および0.02%までの共析形成酸素（eutectoid former hydrogen）もまた含有される。弾性モジュラス（例えば、ヤングのモジュラス）約85 GPaを有することについては議論があるが、低モジュラス（66.9-77.9 GPa）の唯一の例は、すべて強力な毒性の元素および生体適合性を最適化するために好ましくないMoを11.5重量%含む。

【0012】その他の現在使用されている金属合金は同様の欠点を有する。例えば、共通して用いられるTi-6Al-4V合金は、適切な熱処理によって生体適合性をある程度有するが、弾性モジュラスは約120 GPa

である。この弾性モジュラスは他の合金よりも低く、そのため周囲の骨に好ましい負荷を与える。このモジュラスは、所望されるよりもなおも著しく高い。さらに、合金はアルミニウムおよびバナジウムを含有し、これは現在、十分な量で使用されると毒性または発ガン性を有すると懸念されている。

【0013】市販で入手可能なPROTOSUL100（Sulzer Bros. Ltd）は、ニオブを置換することによりバナジウム毒性の強力な副作用効果を意図的に防ぐTi-6Al-4V合金である。しかし、この合金はなおもアルミニウムを含有し、約110 GPa（15.9 x 10 psi）の弾性モジュラスを有し、約1060 MPaの張力を有する。

【0014】若年層に移植され、体内に長期間残る医学用補綴は、移植用素材が必要な強度と可塑性を持ち、人体に体して長期間の毒性効果を与える懸念のない元素を含有する必要がある。望ましくは、移植用素材が侵食摩耗および大きな機械的摩耗に耐性を有する硬化表面またはコーティングを具備すべきである。

【0015】同様に、心血管の医学的移植片にも、装置が拒絶されないように（例えば心臓弁および心移植のためのグラフト（graft）の天然組織素材の場合）、または好ましくない血栓形成（血栓）あるいは血液動力（haemodynamic：流血）の反応を避けるために、独自の血液生体適合性要件を有する。

【0016】心臓弁のような心血管移植片は、天然組織から形成され得る。これらの生体補綴は、移植片を実際に硬化および断裂する、漸進なカルシウム沈着に影響され得る。

【0017】非生体補綴用移植片は、熱分解性炭素コートされたグラファイト、熱分解性炭素コートされたチタニウム、ステンレス鋼、コバルト-クロム合金、コバルト-ニッケル合金、アルミナコートされたポリプロピレンおよびポリ-4-フルオロエチレンのような素材から形成される。

【0018】人工機械式心血管装置は、表面処理、流量特性、チャージ、摩耗および機械的一体性等の特性のすべてが、装置を最良の状態で機能させるために重要な役割を果たす。

【0019】例えば、心臓弁用のボールおよびディスクに用いられる一般的な素材には、ナイロン、シリコン、中空のチタニウム、テフロン（商標）、ポリアセタール、グラファイトおよび熱分解性の炭素等がある。人工心臓および心室補助装置は、ステンレス鋼、コバルト合金、チタニウム、Ti-6Al-4V合金、炭素繊維強化素材、ポリウレタン、BIOLON（商標、Dupon）、HEMOTHANE（商標、Sarns/3M）、DACRON（商標）、ポリスルホンおよび他の熱可塑性プラスチックの種々の組合せから形成される。

【0020】ペーサー、細動除去器、リードおよび他の

同様の心血管の移植片は、Ni-Co-Cr合金、Co-Cr-Mo合金、チタニウムとTi-6Al-4Vの合金、ステンレス鋼および種々の生体適合性ポリマーから形成される。ステントおよび血管グラフトは、しばしばDACRON（商標）ステンレス鋼または他のポリマーから形成される。カテーテルおよびガイドワイヤーは、ポリマー壁に囲まれたCo-Niまたはステンレス鋼から構成される。

【0021】心臓弁、人工心臓、補助装置、ペースメーカー、リード、ステント、および他の心血管移植片に関する最も重要な問題は、凝血（血栓形成）の形成である。凝血形成の危険性を軽減するために、しばしばタンパク質コーティングが施される。ヘパリンもまた、抗血栓形成剤として使用され得る。

【0022】装置内や非最適素材のうっ血領域では、凝血の形成が見られる。これらのうっ血領域は、表面の滑らかさを最大にする血流交差部の急激な寸法変化を最小にすること、および一方の流量障害面を最小にすることにより、小さくすることができる。そのため、合成心臓弁および心血管移植用の素材が一般的に凝血（血栓）の形成を避けるために血液適合性の要件を満たすと同時に、心血管移植片を血流との摩擦抵抗を最適化するようにデザインされなければならない。

【0023】血液適合性の要求によって選定される素材の制限と、血流の最適化必要性のゆえに課される設計の制限に加えて、耐久性のある設計が要求される。なぜなら、心血管装置を移植するための次なる外科的工というリスクを回避する上で極めて好ましいからである。その上、移植された装置が破損すると、ほぼ間違いなく患者は死亡する。

【0024】最も一般的な現在の心臓弁のデザインは、St. Judeの医療用傾斜ディスク二重先端弁（二葉型）である。この弁は、円形の環状熱分解性炭素弁ハウジングもしくはフレームと、ハウジング内で弁を開閉するためにピボットする熱分解性炭素からなる半円板もしくは葉（リーフ形状）等の流量制御素子を含む。この二葉は側面が低く、水平軸から85度まで開く。

【0025】また別の一般的な心臓弁は、流量制御素子が、固体チタニウムの環状ハウジング内の中心の支柱に関してピボットする熱分解性炭素でコーティングされた単一傾斜ディスクである、Medtronic-Hall弁である。第三に、あまり一般的ではないデザインであるが、Omiscience弁がある。これは、チタニウムハウジング内に流量制御素子として単一の熱分解性ディスクを有する。

【0026】最後に、Starr-Edwardsボールおよびケージ弁がある。これは、コバルトクロム合金ケージ内に浮かぶシリステックボールである。このケージは、心臓組織との接合のために環状体の片側に付いている。さらに最近のデザインでは、三葉のデザインおよび血流を改良するための凹型二葉デザインもある。

【0027】耐久性の観点から、低トロンボゲンの熱分解性炭素から形成される心臓弁は、ディスクまたはピボット結合部の損耗、または不均一な熱分解性炭素コーティング、ボールケージの破損、ディスク衝撃、支柱摩耗、ディスク摩耗、ヒンジ不良および結合不良の点で不適切である。さらに最近の心臓弁であるBaruah Bileafletは、St. Judeのデザインと類似するが、ジルコニウム金属から形成され80度まで開く、ことができる。この弁はこれまでのところ、二年間にインドで約200件の移植において順調に機能している。この現象は、ジルコニウムの低い弾性モジュラス（約90GPa）と、ディスクがフレームに接するときを得られる低い接触圧強度因子（contact stress severity factor）（Cc約 $0.28 \times 10^{-7} \text{m}$ ）にある程度起因する。反対に、熱分解性構造は、約 $0.54 \times 10^{-7} \text{m}$ の接触圧強度因子を生じる。

【0028】ジルコニウムは今日まで非常に良好に機能し、接触圧強度を低減してきているが、ジルコニウム金属は比較的柔らかく、侵食摩耗を受け易い。これは一部には、硬度、ゆるく取り付けられていること、微細な侵食を招き得る不活性酸化物表面フィルム（厚さ数ナノメートル）を天然に含有すること、および下部の軟性の金属の摩耗による。しかし、この天然に含有されるジルコニウム酸化物不活性フィルムはトロンボゲンに関して血液と適合し、血液流体力学の見地からこの設計は、受容され易い。そのため、ジルコニウム二葉弁は心臓弁移植片の少なくとも2つの主要な要件、即ち血液適合性と最小うっ血領域の設計を満たしているようである。しかし、軟性ジルコニウム金属は比較的高い割合で侵食摩耗を引き起こし、侵食摩耗の可能性の少ない素材から形成されたものよりも耐性が劣化する懸念がある。チタニウムおよびチタニウム合金は同様の制限を有し、Co-Cr-Mo、ステンレス鋼およびCo-Ni合金はさらに高い弾性モジュラスを有する。

【0029】金属心臓弁は次の点が必要である。即ち、金属心臓弁は、凝血およびカルシウムスケール（calcified scale）を生じないように血液適合性を有すること、凝血が始まるうっ血領域を最小にするよう設計されていること、衝撃による摩擦に対する耐性を確保するために低接触圧強度要素に低い弾性モジュラスのものをを使うこと、耐性を高めるために微細な侵食に対して耐性のある表面を形成することなどの点においてである。

【0030】心臓病はその多くが従来の外科的治療または薬物治療によって完治され得ず、死をもたらしている。重篤な患者の場合にとってはしばしば、心臓移植が利用できるわずかな生存につながる選択の一つとなる。

【0031】近年、永久的に移植可能で電氣的に駆動する、完全な人工心臓（TAHs）の研究および開発がなされている。TAHsのポンプ機構は、患者の胸部キャビティに移植され、患者が消費するバッテリーバックと

10

20

30

40

50



小さな変圧器からエネルギーを得る。このバッテリーは、皮膚と物理的に結合せずに心臓にエネルギーを送る。

【0032】TAHsの開発はいくつかの問題を提起している。第一に、これは総体積と、体内の臓器との結合方向の双方の点において、胸部キャビティに合致する素子を製作する間、長期にわたる信頼性および生体適合性を確保するためにヒトの心臓の活動を2倍にする必要があった。純粋に機械的な、摩耗およびエネルギー供給の問題を別にしても、侵食および血栓症を防ぐ必要がある。血液は非ニュートンの流体であり、粘度等のその特性は、酸素含量、腎臓感染、および患者の年齢により、特定される。

【0033】さらに、血漿は、人工弁に捕らえられ得る、壊れ易い赤血球細胞の懸濁または他の機械的圧力の大きい領域を有し、そのため赤血球を破壊する。従って、血液成分に圧力をかけないTAHを開発し、生体適合的であるだけでなく、血液成分へのダメージおよび凝血形成を最小に止める血液適合性のある素材によってポンプを形成する必要がある。

【0034】上記の記載のほとんどは心室補助装置(VADs)に使用できる。この装置の一つにはバクスター健康管理社のノベカー(Novacor)部で開発されたものがある。VADの使用の際、VADが心臓の左心室のポンプ圧を上げる間、患者の心臓は適所に維持される。このため、VADは代替物というよりは補助装置である。しかしながら、VADは全体的な人工心臓と同様の理由で血液と適合しなければならない。

【0035】このため、素材は、軽量で、複雑な形状に形成され易く、生体適合性があり、血液および組織との適合性があり、擦過性摩耗、マイクロ侵食摩耗および体液の腐食効果に対して耐性のある硬質の表面が必要である。

【0036】この発明の目的は、低モジュラス、高強度を有し、生体内に外科的に移植した後、体液の腐食作用により、生体内に毒性或は潜在的な有毒性のイオンを放出しない、生体適合性にすぐれた医療用移植片を提供することにある。

【0037】

【課題を解決するための手段】この発明は、体液の腐食作用を受けやすい生体内に移植するため、低モジュラス、高強度を有する、生体適合性のある医療用移植片である。この移植片は、(i)チタニウム、(ii)約10~20wt%のニオブ、或は約35~50wt%のニオブ、(iii)任意には、約20wt%までのジルコニウムからなる金属合金を本質的になる合金からなり、約90GPaより小さい弾性モジュラスを有し、生体内に外科的に移植した後、体液の腐食作用により、生体内に毒性或は潜在的な有毒性のイオンを放出しない。

【0038】この発明は、熱間加工によって、チタニウ

ム、ニオブ及びジルコニウムからなる高強度、低モジュラスの合金から作製される、新規の医療用移植片を提供する。合金は、移植片作製用合金として用いる場合、有毒或は潜在的な有毒組成物を含有していないことが好ましい。つまり、この発明の合金はチタニウム、ニオブ及び任意にはジルコニウムからなる。モジュラスを最低とするため、チタニウムは、好ましくは約10~20wt%のニオブ或は35~50wt%のニオブから合金化しなくてはならない。ジルコニウムは、任意の構成要素で、好ましくは約0~20wt%の量で存在する。この発明の合金は、約74wt%のチタニウム、約13wt%のジルコニウム及び約13wt%のニオブからなるのが最も好ましい。

【0039】医療用移植片という用語によって意味するのは、例えば、大腿部の構成要素、脛骨の基部の構成要素からなる膝関節であるが、特に意味するのは心臓血管の移植片である。これは心臓血管系内に移植し、使用する装置、及び整形外科的移植片に関連して用いる移植片、例えば骨用プレート、骨用ねじ、脊髄間ロッド及び圧縮用臀部ねじである。

【0040】この発明は、チタニウム、ニオブ及び任意にはジルコニウムからなる低モジュラス、生体適合性、血液適合性のある金属合金からなる、心臓バルブ、人工心臓、心室補助装置、細動除去器、ペースメーカー(pacer)、電気リード線、センサー、グラフト、ステント、及びカテーテルを含む、心臓血管移植片を提供する。また、この発明は、キャビテーション、細かい侵食による摩耗及び衝撃摩耗に対する耐性を高めるため、酸素・窒素拡散硬化によって製造する、これらの装置の表面硬化したものを提供する。

【0041】Ti-Nb-Zr合金の固有な低モジュラスは、冶金処置及び組成に応じて約600万~約1200万psiであり、心臓血管に使用する際、構成の可撓性と自由度を高め、一方では接触応力水準とバルブ閉鎖性を向上させ、又、ある種のバルブデザインのバルブ板が血流と自己整合して血栓作用をより減ずることができ

る。

【0042】この発明は、医療用心臓代替品或は補助装置、例えば外部医療用心臓(EMHs)、完全人工心臓(TAHs)及び心臓補助装置(VADs)に用いられる構成要素を提供する。このような構成要素は、軽量で、腐食性の体液、機械的摩耗、研磨的摩耗、細かい侵食による摩耗に対して耐性を有する。更に、トロンボゲン形成(血液凝固)のおそれを減ずる。

【0043】心臓血管移植片として用いられるこの発明の好ましい低モジュラスチタニウム合金は、組成物として(i)チタニウム、約10~20wt%のニオブ、任意には約0~20wt%のジルコニウム、(ii)チタニウム、約35~50wt%のニオブ、任意には約0~20wt%のジルコニウムを有する。また、タンタル

10

20

30

40

50

は、Nbの代用品として存在することができる。この合金は、タンタルが存在しても、ここでは「Ti-Nb-Zr合金」と呼ぶ。

【0044】チタニウム、ジルコニウム、ニオブ或はタンタル以外の要素を除くことによって、合金は、知られている毒素、発癌物質、又は長期間の間に疾病、或は、副作用を引き起こす組織反応を含むものとして知られている、或は、疑われている要素を含有しない。

【0045】組成中にジルコニウムが存在しない場合には、酸素・窒素拡散硬化処置が行われる間、Ti-Nb-Zr合金の表面硬化力は更に限定される。従って、合金移植片を拡散硬化しなくてはならない場合、ジルコニウムが存在することが特に好ましい。タンタルのような他の非有毒性充填材料は、チタニウム合金のベータ相を安定させ、低モジュラス、(弾性係数)に影響を及ぼさず、すなわち、モジュラスを約85GPa以下に維持する。このような他の非有毒性充填材料も添付可能である。合金は、実質的にはベータ相であり、620MPa以上の強度を有する。

【0046】多孔質のコーティング、例えばプラズマを噴霧した或は焼結させたチタニウム或はチタニウム合金(Ti-Nb-Zr合金を含む)ペース或はワイヤメッシュを移植片表面に加え、人工心臓、心室補助装置、グラフト及びステント装置において好ましい、内皮細胞層を形成する等の、組織の付着性を向上させる。このようなコーティングによって、血液の相互作用、流動特性はさらに好都合となり、更に、身体に関して移植片が安定するのに資する。このような多孔質コーティングは、心臓バルブ及びグラフトの場合と同様に、上記装置の領域を連結するのに有用である。このような多孔質コーティングを使用する場合、通常は比較的高温での焼結が必要であるとしても、移植材料としての有用性に影響するTi-Nb-Zr合金の特性は不可逆的である。

【0047】この発明の合金を、ほぼβトランス(β-transus)の温度まで或はβトランス以下の約100°C内で加熱し、熱間加工し、急冷する熱間加工で強化し、ベータトランス以下の温度で熟成させる。好ましくは、この熟成を2~8時間、最も好ましくは500°Cで6時間行う。この熟成工程は、室温から次第にランプアップ(ramp-up)する(約0.5~10時間で行うのが好ましい)ことからなり、この0.5~10時間に材料の予備熟成を行う。

【0048】次いで約15分~20時間、好ましくは、6時間を要してベータトランス以下の適切な温度で恒温の熟成を行う。合金を炉から取り出し、熱間加工を行うときまで、合金の温度がかなり下がることに注意する必要がある。従って、熱間加工は、実際は、熱間加工前に合金を加熱する温度よりもかなり低温で行う。熱間加工し、急冷し、熟成した、この発明のチタニウム合金は、低弾性モジュラス(60~90GPa)を有し、約

700MPa、好ましくは約800MPaを超える引張強度を有する。

【0049】更に、この発明の移植片を、冶金学の分野で用いられるが、必ずしも医療用移植片での使用では周知ではない幾つかの工程のいずれか1つで表面硬化する。例えば、合金に窒素・酸素拡散、内部酸化、或は窒素・酸素イオン打込みを行う工程がある。こうした技術の記載は、我が社の同時係属出願米国第832,735号(1992年2月7日出願)に見い出される。この出願はここでは従来技術の中で開示している。合金を、表面硬化前に、意図する用途に応じた所望の形状に作製しなくてはならないことは明確である。さもないと、合金の表面に影響を及ぼしたり、合金の表面を除去するその後の何らかの造形を行ううちに、表面硬化の恩恵が失われる。更に、造形した合金を、表面硬化前に強度を増すため加工する。

【0050】医療用移植片を作製するための、熱間加工した、低モジュラス、高強度の最も好ましい合金は、約74wt%のチタニウム、約13wt%のジルコニウム及び約13wt%のニオブを含有している。他の要素は慎重に添付する必要はないが、こうした他の要素は、合金の作製に用いられる不可欠な不純物として僅少存在する。チタニウムのような、他の非有毒性充填材料は、ベータ相を安定させるのに用いるが、これは、低モジュラスに影響を及ぼさない(即ち、モジュラスを約90GPa以下に維持する)ので、また添付可能である。

【0051】チタニウム、ジルコニウム、ニオブ或はタンタル以外の要素を除くことによって、知られている毒素、発癌物質、又は長期間の間に疾病、或は、副作用を引き起こす組織反応を含むものとして知られている、或は、疑われている要素を、合金が含有しない。このような合金は医療用移植片での使用で特に有用である。

【0052】この発明の医療用移植片は、金属合金の要素である、カーバイド、窒素、炭素及び炭素窒化物(carbonitrides)からなるグループから選択される少なくとも一部の外表面保護コーティングからなる。更に、この医療用移植片は、移植片の外表面の少なくとも一部に形成された非晶質ダイヤモンド状の炭素の保護コーティングからなる。

【0053】硬化した医療用移植片を製造するため、金属合金を、移植片の外表面下で内部的に酸化、或は窒化させる。また、心血管移植片が、患者の生体組織に移植される、血液との適合性を高めた心臓バルブの補綴具を構成する医療用移植片であって、心臓バルブが

(a) (i) チタンと、(ii) 約10wt%~20wt%までのニオブあるいは、約35wt%~約50wt%のニオブと、(iii) 任意には、約20wt%までのジルコニウムとからなる合金で製造され、心臓バルブを患者に移植した際、血液が流れる孔を有するバルブ本体と、

10

20

30

40

50

(b) バルブ本体に対して動くことができ、バルブ本体の孔を閉じて孔に血液が流れないように血液を制御する血流制御装置と、

(c) バルブ本体に装着され、前記血流制御装置をバルブ本体の孔に密接する箇所に拘束する拘束手段とを含む、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0054】また、医療用移植片が、患者に移植された際、血液と接触する表面を有する構成要素を含む心室補助装置であって、その改良点が、前記構成要素を(a)チタンと、(b)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは約35wt%~約50wt%のニオブと、

(c) 任意には、約20wt%までのジルコニウムを含む合金で製造された、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0055】医療用移植片が、患者の胸部の空隙に移植する完全人工心臓装置からなり、患者に使用する際、機械的な摩耗及び微細な侵食を受ける表面を有する構成要素を含み、その改良部分が、(a)チタンと(b)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは約35wt%~約50wt%のニオブと、(c)任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金で製造された構成要素を具備してなる、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0056】医療用移植片が、患者の胸部の空隙に移植される完全人工心臓装置からなり、患者に使用された際、血液と接触する表面を呈する構成要素を含み、前記構成要素が、(a)チタンと、(b)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは約35wt%~約50wt%のニオブと、(c)任意には、約20wt%までのジルコニウムを含む合金で製造されてなる、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0057】医療用移植片が、生体に挿入して外科手術をおこなう、可撓性を有するガイド・ワイヤーを含み、ガイド・ワイヤーが、

(a) 患者あるいはカテーテルに挿入するための遠位端と、ガイド・ワイヤーを制御するための近位端とを有する、細長くかつ可撓性のあるガイド・ワイヤー本体と、

(b) (i)チタンと、(ii)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは約35wt%~約50wt%のニオブと、(iii)任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金からなり、細長いガイド・ワイヤー本体の長手軸に沿って内部に配設された細長いガイド・ワイヤーのコアとを含む、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0058】医療用移植片が、血液、尿あるいは、胃腸器官の容器が内側に折れ曲がらないように支持する膨張可能なステントであって、前記のステントが、(i)チタンと、(ii)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは約35wt%~約50wt%のニオブと、(iii)任意には、約20wt%までのジルコニウムを含む

合金で形成され、合金の半径方向外方に向かって膨張可能な実質的に円筒状のステントの本体からなり、ステントの本体が、予想外の状態でも容易に容器を挿入される大きさであり、膨張した状態においては、容器を開いておく大きさであり、ステントの本体が、本体を半径方向外方に向かって膨張する手段を受けるための通過孔を有してなる、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0059】医療用移植片が、生体の中で、器官との間で電気信号を交信する、生体適合性のあるリード線あるいはセンサーを含み、前記リード線が、可撓性を有し、近位端と遠位端を有する細長い本体からなり、前記本体が、

(a) (i)チタンと、(ii)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは、約35wt%~約50wt%のニオブと、(iii)任意には、約20wt%までのジルコニウムを含む合金からなる、電気信号を伝達する電気導電性のコアを含む、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0060】医療用移植片が、生体の皮膚を貫通して、人体から突出する、低い弾性モジュラスと、生体適合性がある経皮的移植片からなり、移植片が、

(a) (i)チタンと、(ii)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは、約35wt%~約50wt%のニオブと、(iii)任意には、電気信号を伝達する約20wt%までのジルコニウムとを含む合金から製造した低い弾性モジュラスを有する移植片本体からなり、移植片本体が、患者に挿入するための第1の端と、患者の外部に突出する第2の端とを有してなる、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0061】医療用移植片が、さらに、機械的な摩耗及び微細な侵食を受ける表面を有する構成要素を含む外付けの機械式心臓からなり、改良部分が、(a)チタンと、(b)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは約35wt%~約50wt%のニオブと、(c)任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金の構成要素を含む、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0062】医療用移植片が、さらに、前記心臓を使用して患者に血液を供給する際、血液と接触する構成要素を含む外付けの機械式心臓を含む、請求項61記載の医療用移植片を提供する。

【0063】医療用移植片が、耐久性が向上され、衝撃性があり、血栓を形成しにくくし、血液と親和性がある血管移植片であって、前記血管移植片が、(a)チタンと、(b)約10wt%~約20wt%のニオブあるいは約35wt%~約50wt%のニオブと、(c)任意には、約20wt%までのジルコニウムとを含む合金からなり、前記血管移植片には、除去した血管に取って代わる大きさの貫通孔を有してなる、請求項2記載の医療用移植片を提供する。

【0064】心臓血管装置は、約0.5wt%から約20wt%のジルコニウムを含む金属合金をからなる。装置の外表面を、酸素拡散硬化、窒素硬化、物理蒸着、化学蒸着からなるグループから選択した工程により硬化させる。更に、装置は、外表面に薬剤を含むコーティングを含む。更に、装置は、銀のドーピングとホウ素化からなるグループから選択した工程によって製造した耐摩耗性を有する表面を有する。

【0065】熱間加工した、低モジュラス、高強度のこの発明のチタニウム移植片の製造は、概ねベータトランスの温度まで（或はベータトランス以下の約100℃以内）で加熱し、熱間加工し、急速に室温付近までこの熱間加工した合金を冷却し、次いで再加熱し、ベータトランス以下の温度で、350～550℃の範囲、好ましくは約500℃で適切な強度の移植片を得られるよう充分時間をかけて熟成させる。

【0066】特に好ましい熟成工程では、焼結させた移植片を約350～550℃まで一定の時間、徐々に加熱し予備熟成させる。その後、予め熟成させた移植片を、必要な強度と硬度特性を増強するために充分時間をかけて、この温度で恒温で熟成させる。この発明の移植片は、約90GPa以下の低い弾性モジュラスを有する。これは、約120GPaの弾性モジュラスを有するTi-6Al-4Vと比較してかなりの向上である。

【0067】ある種の用途では、移植片の表面を非晶質ダイヤモンド状の炭素の保護コーティング、ジルコニウム二酸化物コーティング、チタニウム窒化物コーティング、カーバイドコーティング等の耐摩耗性コーティングを行い、移植補綴具の支持面に生じる、潜在的な、細かい侵食による摩耗に対して保護するのが、依然として望ましい。

【0068】この発明の合金から様々な用途のために作製した多くのタイプの移植片に、多孔質のコーティング、例えば、ビーズ、粉末或はワイヤーメッシュコーティングを行った。こうしたコーティングによって、骨或は組織の、移植片内への伸長のための間隙が与えられる。この伸長は、移植片の骨格組織を安定させるのに資する。熱間加工された合金から作製された、この発明の移植片は、高強度を有する一方、この補綴具の有用性は、荷重が負荷された状態の下での使用に限定されるものではない。

【0069】この合金は、腐食耐性、非毒性及び比較的低い弾性モジュラスを有するので、膝関節用、ほお骨用及び歯用移植片、頭蓋用プレート、骨折用プレート、髄内用ロッド、ステーブル、骨用ねじ、脊髄用移植片、骨盤用プレート及び他の移植片；合成心臓バルブ、心室補助装置、完全人工心臓、ステント、グラフト、ペースメーカーリード線及び他の電気リード線及びセンサー、細胞除去器、ガイド・ワイヤー及びカテーテル、及び経皮装置のような心臓血管移植片を含むが、そ

れに限定されるものではない、多くのタイプの医療用移植片の作製に用いることができる。

【0070】

【作用】この発明に係る医療用移植片では、(i)チタンと、(ii)約10～20wt%のニオブあるいは約25～50wt%のニオブと、(iii)任意には、約20wt%までのジルコニウムとから本質的に構成された金属合金からなる。このため、生体内に外科的に移植した後、短期及び長期にわたり体液の腐食作用により生体内に毒性あるいは潜在的な毒性のイオンを放出しない。また、チタン合金を使用しているため、骨に近い低弾性モジュラスを得ることができる。

【0071】

【実施例】以下、図面に示す実施例に基づいて本発明を詳述する。なお、本発明はこれによって限定されるものではない。

【0072】本発明による合金の移植片は、市販される純粋な成分として、チタン、ニオブ、そしてできればジルコニウムを適切な割合で組み合わせ、合金をベータトランス以上（あるいはベータトランス温度である100℃以下あるいはその範囲で）加熱し、熱間加工し、急速に室温まで下げて、十分な時間をかけて、ベータトランス以下の温度で合金を強度を高める。水で焼き戻すこと等により、急速に冷却できるということが重要である。従来の対流による空気冷却は、エイジングの後、強度が高く弾性率の低い、本発明による合金をつくりだすには十分な冷却速度を有していない。

【0073】心臓バルブ

最も簡単な形態において、人工心臓バルブには、バルブを生体の組織に固着し、血液が流れるバルブ本体、血液を流したり阻止したりする流動制御部などを含む。例えば、図4はバルブ本体を有する代表的な双葉状のバルブを示し、バルブ本体にはそれぞれ葉状部に装着した蝶番要素を受け入れる2つのスロットを含む2つのフランジ404を有する内部リング402が装着された環状のハウジング400を含む。

【0074】このバルブの流動制御部は、2つの略半円状の葉状部405を含み、蝶番要素が対向する端に装着されている。これらの蝶番要素は、内部リング402のフランジ404に設けた孔あるいはスロットに嵌合し、この孔を180度の角度の範囲内で回転させることができる。このように、作動中においては、流動制御部は図4に示す位置にあり、バルブは開放して、血液は上部から底部に流れる。血液の流れが逆転し、底部から上部に流れると、双葉状部405は蝶番要素を中心としてピボット旋回し、環状のバルブ本体にある孔を閉鎖する。

【0075】したがって、蝶番要素と孔の周辺にはかなりの運動が発生し、この部分に細かい侵食による摩耗が始まる。さらに、流動制御部としての双葉状部405の半円板は、バルブ本体が内部リング402に衝突し、空

隙ができたり衝撃による摩耗が生じる。本発明では図1から4に例示するように、いろいろな設計の心臓バルブを提供する。それぞれの心臓バルブは、Ti-Nb-Zr合金ででき、衝撃を受けたり摩耗したりする部分からなる。より最近の設計（図示せず）によれば、血液の流れを改善することを目的とする凹面状の双葉状あるいは3葉状の設計をも含む。

【0076】心臓バルブは、例えば、酸素あるいは窒素の拡散硬化などによって硬化して、蝶番のポイントにおける微細な侵食による摩耗や衝撃による摩耗に耐え得る、より硬いTi-Nb-Zr合金の表面をつくりだすことが好ましい。したがって、本発明のバルブは現在使用中のセント・ジュード、オムニサイエンス、スターン・エドワーズ、メドトロニック・ホール、あるいはバルア・バルブに比べて、サイクルの寿命が長い。事実、前述したように、バルア・バルブはジルコニウムあるいはジルコニウム合金でできており、ジルコニウムあるいはジルコニウム合金は比較的柔らかいため、比較的早く摩耗する傾向がある。Ti-Nb-Zr合金の組成物を使用すれば、血栓が少なく血液によりなじむ表面ができ、その表面は血液凝固の発生率を減少させる点において有利である。

#### 【0077】人工心臓/心室補助装置

図5はペンシルベニア州設計の人工心臓を示し、中には2つの柔軟なダイヤフラムの血液ポンプ（右側のポンプ12を示す。もう一方は外殻の中にある。）の間に位置するステンレス製のローラーのねじ10を内蔵する。高速でトルクの低いブラッシュレスの直流モーターを使用すると、ローラーのスクリュー10は回転し、それによってローラー・ねじの軸が前後に直線状に動く。ガイド軸16のそれぞれの端には、ブッシャー・プレート18がついている。

【0078】右側のポンプのブッシャー・プレート18が後ろに動き、血液をポンプ空間14に移送する。同時に対応する左側のブッシャー・プレート18は左側に移動し、ポンプ空間から血液を送り出す。このタイプのポンプにおいて、ブッシャー・プレート18は可撓性を有する膜12に反する作用をなす。膜12は血液に接触し、ポンプの吸い込む運動に合わせて膨張させることができ、ポンプ排気の運動に合わせて空気を抜くことができる。

【0079】ブッシャー・プレートは、ローラーねじ10により駆動し、それ故に本発明によれば、約3000RPMのモーターの回転速度で完全に動かすには、ローラーねじ10を6回転する必要がある。遊星ローラーをローラーねじのナットとローラーねじ10の間に挿入し、摺動接触ではなく回転接触して、多くの接点において、機械的な負荷を広げる。そしてローラーねじシステム全体が、本発明の部品の使用により、改良される。

【0080】このように、ローラーねじ、およびそのねじ

と回転接触するローラーねじのナットは、ともにTi-Nb-Zr合金でできており、その表面は硬く、しっかりと付着する被覆で覆う。さらに4および6として示し、要素20と導管22を連結するポンプ・ノズル2は、血液をポンプで連続的に出し入れする箇所となっており、そのポンプ・ノズル2の表面は、Ti-Nb-Zr合金でできている。これにより、血液の成分と接触するノズルの表面において、血液組織に対する拒絶反応を減少し、血栓及び血液の凝固の形成をできるだけ少なくすることができる。

【0081】図6はユタ大学の電気水力学的な心臓の概略断面図である。この心臓には外殻50、52を含み、ポンプのモーター34がその外殻50、52の間に介在する。このタイプの心臓では、モーター20を使用し、それぞれ、可撓性を有するダイヤフラム26と28の下側の領域でシリコン油に加圧し、室30、32の血液を出し入れする。例えば、モーター34がシリコン油に加圧し、シリコン油を室22に押し込むと、可撓性を有するダイヤフラム26は上方向あるいは外に向かって膨張し血液を室30の中から、方向36に向けて押し出す。同時に、シリコン油は室24から流れ出て、室22に向う。その結果、可撓性を有するダイヤフラム28は、図2に示すような自然の位置になり、図示する方向38から室32に血液を流す。双方向的なポンプ34の方向を反対にすると逆の効果を得ることができる。

【0082】ユタ大学のポンプは、双方向の設計になっており、通常、高圧の方向では、10000から13000RPMで作動し、逆の方向では5000から8000RPMで作動する。このため、ポンプの可撓部は、微細な侵食や機械的な摩擦を受けやすくなっている。したがって、ユタ大学の完全人工心臓設計で使用する双方向的な軸流動ポンプ34に使用する本発明の部品は、硬化するとともにコーティングを施し摩擦に対して耐性がありしっかりと付着した硬いコーティングを施したTi-Nb-Zr合金でつくられることにより、高速部品における摩擦を減少する。さらに表面40、41、42、43、44及び45は、血液と直接接触し、しかも、Ti-Nb-Zr合金でつくり血液との親和性を向上させ、血栓や血液凝固が生じる可能性をできるだけ少なくする。このように、心臓の外殻50、52もまた、Ti-Nb-Zr合金でつくることにより、血栓の形成を少なくする。

【0083】図7はクリーブランド・クリニック完全人工心臓の断面図であり、この完全人工心臓はモーターを使用してギア・ポンプ56を回転し、ギア・ポンプ56は約100psiの油圧を加えて、アクチュエーター58の往復運動を発生し、アクチュエーター58はブッシャー・プレート60を駆動する。ブッシャー・プレート60は、可撓性を有するダイヤフラム62に作用し、血液をポンプで押し出す。アクチュエーター58はガイド

・スリーブ64の中を摺動しつつ作動し、アクチュエーターとスリーブとの間の接触面の摩擦を期待することができる。さらに、TAHの使用中には、摩耗するベアリングの表面など機械要素を含む逆流バルブ64がついている。

【0084】このように、完全人工心臓はTi-Nb-Zr合金でつくるのが有利である。そしてTi-Nb-Zr合金は硬く、耐摩耗性を有し、しっかり付着するコーティングを施し、ガイド・スリーブ、アクチュエーター58、ポンプのギア要素、軸、回転バルブ64などを有する。さらに空隙形成により、ポンプに侵食による損害が生じることを防止するため、ポンプのハウジング72も同じように、Ti-Nb-Zr合金でつくる。最終的には、心臓のハウジング70の内表面66、68は直接血液に接触する。このように、ハウジング70をTi-Nb-Zr合金でつくり、血栓が形成される危険性を軽減する。

【0085】図8、9は約6000から約8000RPMで回転する小型の遠心力ポンプ80を駆動する直流モーターを活用する。このポンプ80は、油圧流体に加圧して、隔膜86で分離し、各々可とう性を有するダイヤフラムで取り囲む室82、84の中に押し込む。流体を室82の中に押し込むと、ダイヤフラム88は膨張し、心臓の空間92の中で膨張し、この空間から血液を押し出す。同時に、流体を室84の中から押出すと、ダイヤフラム90はしぼみ、心臓の空間94は大きくなり血液を完全人工心臓に流しこむ。油圧の流れは、放射状の輪郭を有する2位置の4ウェイの回転バルブ100により逆流して圧縮する。回転バルブ100はスリーブ102、104の中を高速で回転し、バルブ100とスリーブの間の接触面は摩耗する。さらに回転バルブ100はシール106に抗して回転し、シールおよびバルブ100との間の接触面が摩耗することが予測される。

【0086】テキサス心臓研究所／アビオメド完全人工心臓の部品のいくつかは、本発明により製造することができる。このように、摩耗する遠心力ポンプ80の高速部品は、Ti-Nb-Zr合金でできており、硬化して、付着性と耐摩耗性を有するコーティングが施される。さらに、回転バルブ100そのものと、スリーブの表面やシール106は、Ti-Nb-Zrでできており、血液との親和性を改善し血栓や血液凝固の可能性を少なくする。

【0087】図12から15に示す、ノバコール(Novacor)が設計したVAD心室補助装置には、ポンプのプッシュャー・プレート126、128に伸長するビーム・スプリング122、124を介してエネルギーを送るソレノイド機構120がついている。ビーム・スプリングに蓄積されたエネルギーは、プレートの直線的な運動に変化して、可撓性を有するサック130に力を加える。血液サック130はポリウレタン・バイオマーの2つの層

に挟まれているブチル製のゴムからなる。血液のサック130は、ポンプのハウジングとして機能する円筒状のアルミニウムのリング132の中で支えられている。血液流入口132と流出口134は、ハウジングの対抗面に接触する位置にあり、血液が直線的に流れるようにしている。

【0088】流入口132、流出口134は、ハウジングと一体になったエポキシを含浸したケブラー繊維の外殻から形成されている。流入口、流出口は牛の心臓の周辺の組織でできた3葉の入口、出口用のバルブをカプセルの中に内包している。体内に移植すると、流入、流出バルブを血管に取り付ける取り付け具は、図示しないポンプの隔壁に接着する。ポンプの隔壁は、ポンプの周囲においてカプセルで覆う外殻の枠組になっている。このカプセルで覆う外殻は、ソレノイドのエネルギー変換器を装着することができる。ソレノイドのエネルギー変換器は、2つのソレノイド機構、2つの軽量のチタン製のビーム・スプリング、およびアルミニウム製支持体構造からなっている。これら金属製の部品はすべて、血液の成分や体の組織と接触する。したがって、本発明の提案では、チタン製のビーム・スプリングをTi-Nb-Zr合金に取り替えるのである。その支持体構造は硬化したり硬いコーティングを施すこともできる。

【0089】ノバコールは、ソレノイドの設計において、保守を必要とせず年間1億サイクル運転することに挑戦すると表明した。オコーナー、リー、ノバコール「心室補助装置：機能しなくなった心臓はどのように修理するか」機械工学53-55ページ(1991年11月)。Ti-Nb-Zr合金でできていて、硬化し、硬く耐摩耗性があるコーティングを施した本発明の製品は、硬く、微細な侵食による摩擦に対する耐性があり、生体に対して耐性があり血液に対する親和性があり、この目標にかなう表面となる。さらに摩擦と移植した装置の摩擦表面の摩擦を軽減するために、薄いホウ素や銀の表面層を以前に拡散硬化したTi-Nb-Zr合金に被覆層として付着させることができる。

【0090】外付け機械式心臓(EMH)を移植の架橋として使用する。これらの心臓には、ジャービッカー7肺機能つき心臓、もっと最新の左心室補助装置、サーモカーディオ・システムズの開発したハートメイトなどがある。ハートメイトのシステムでは、2本のチューブの内ひとつが空気を運び、ひとつが配線を支えており、2本のチューブがともに、本体を外側から移植した血液ポンプに流れる。ポンプは下腹部に移植し、自然心臓の左心室から血液の抜き取る。この血液は、化学的に加工した牛の組織からつくった25ミリの入出力装置を介してポンプに出入りする。

【0091】血液はダクロン繊維で覆ったポリウレタン・チューブを介して、出力バルブから大動脈に流れる。ハートメイトの下室に設けられた電気モーターにより、

平坦な板状のピストンを起動するが、板状のピストンは可撓性を有するポリウレタン製のダイヤフラムに接着する。モーターが1回転すると、カム装置が回転し、ダイヤフラムが圧縮する。ポンプの作動は、肩バッグに配設したマイクロプロセッサにより制御する。マイクロプロセッサはモーターの電流を変更することにより、脈拍数を調整する。

【0092】本発明によれば、ハートメイトのポンプの可動部は、硬化しあるいは、硬いコーティングで硬化したコーティングを施したTi-Nb-Zr合金でできた部品と交換し、機械摩耗、摩擦、細かい侵食による摩耗などを少なくする。さらに血液の成分と接触する金属部品は同じようなコーティングを施し、血液との親和性を向上させ、血栓の形成を阻止する危険を少なくするTi-Nb-Zr合金との交換もすることができる。

【0093】ジャービッカー7肺機能つき心臓の使用における最大の問題は、血栓の形成であると認識されている。オコーナー、リー、ノバコール著「人間の心臓の代替物を設計する」機械工学36-43ページ(1991年7月)。1990年には、食品医薬品局(FDA)は、製造中における品質管理に対する懸念から、ジャービックのシステムで臨床実験を行うことを断念した。ユタ大学はジャービックの心臓の設計に改良を加えて、「ユタ100」という新しいシステムを開発した。

【0094】「ユタ100」は、ジャービッカー7が球形状のハウジングであるのに対して、楕円形のポンプのハウジングを有する。さらにユタ100は、ハウジングに心室の中のダイヤフラムを接着する接合部を再設計した。このような設計の変更により、ジャービッカー7に比べて、約70%血栓の形成が減少した。しかし、本発明によれば、可動部や血液の成分に接触する金属表面を、Ti-Nb-Zr合金でつくり、硬化するとともに、硬く、耐摩耗性を有するコーティングをその部分に施して血液に対する親和性や血栓に対する耐力を増すとともに、摩耗を減少し微細な侵食を減少する。

【0095】ガイド・ワイヤとカテーテル  
図30、31本発明により製造したガイド・ワイヤの遠位端を示す部分断面図である。ガイド・ワイヤ145にはTi-Nb-Zr合金でできたコア142を有し、表面を硬化したコーティング142がついており、摩擦を減少させる。そのコーティング142にはさらに、カテーテルの壁や体の組織に接触する場合、生物学的親和性および血液の親和性があり摩擦の少ない材料でコーティングを施す場合がある。ガイド・ワイヤを動かす媒体となっている可撓性のあるカテーテル146も本発明により製造し、図20に略図を示すように、概してモジュラスの低いチタン合金製のコイル147を含み、コイル147は高分子のシース148に収納する。

【0096】このケースの中のガイド・ワイヤは切口としての切断端144を備えており、場合によっては硬い

セラミックあるいは減摩表面を有する拡散硬化した表面を有するTi-Nb-Zr合金でできていることが好ましい。ガイド・ワイヤは金属でできおり、X線を照射するとよく見え、すぐれた放射線による透明性を示している。ホウ素あるいは銀の表面層に堆積して、摩擦や摩耗を軽減する。

【0097】ペースメーカーおよび電信用リード線/センサー

ペースメーカーおよびその外部の電子リード線は、ペースメーカーのリード線を設計するメドトロニック社を含むいくつかの会社で製造されている。

【0098】これらの設計のひとつを図21、22に略図として示す。ペースメーカーのリード線の本体は、代表的には、MP35NRなどコバルトニッケルの合金でできた中央に配設する金属製の導体152を有する。この導体152は通常、何本かのワイヤーの連鎖からできている。それぞれの連鎖の直径は0.15ミリから0.20ミリである。導体152は、絶縁性の保護用高分子のシース153で覆われ、ペースメーカーのリード線の細長い本体150は、全直径が約2.2ミリから3ミリである。

【0099】ペースメーカーには、パルス発生器に連結するための電極を備えた第1の端と、心筋肉に接触する電極を備えた第2の端がある。別の実施例を図23に示す。供給時にこれら2つの端は、保護用のポリウレタンのキャップで覆われ、このキャップは、ペースメーカーに装着する場合には取り除くようになっている。導体との電気的干渉を防止するため、高分子の絶縁性のスリーブ153は、心筋と接触する露出した電極157と電子部品とペースメーカー用のパワーバックを収納したパルス発生器とを除いて、ペースメーカーのリード線の本体の全体にわたって配設されている。

【0100】前記の箇所て説明したように、有機高分子のシースの組成物、代表的にはポリウレタンは、本体の中でゆっくり変質する。そして、電気絶縁の潜在的な劣化や電気信号の干渉ばかりでなく、品質劣化による毒性に起因する問題を引き起こしている。

【0101】図23に示すように、本発明によれば、人間の心筋157と接触する電極と、パルス発生器と係合するリード線の他方の端にある電極158を除外して、しっかり付着し摩擦が少なく生物や血液に対する親和性のあるコーティングで覆われている。

【0102】コーティングは、自然の位置での酸化により、Ti-Nb-Zrの窒化により、厚さが0.1から3ミクロン、約0.5ミクロンであることが好ましい電気絶縁表面層をつくりだす。この工程は、材料をエージングによる硬化により実施する事ができる。そうでなければ、絶縁性の不活性のセラミックのコーティングを元々のTi-Nb-Zr合金の表面あるいは拡散硬化したTi-Nb-Zr合金の表面に従来の化学蒸着法あるいは

10

20

30

40

50

は、PVD法により付着することができる。これらのオーバーレイのコーティングでは、厚さは20ミクロンまでにする事が出来る。

【0103】前記で詳述したように、オーバーレイのコーティングには、セラミックの金属酸化物、金属窒化物、アモルファスのダイヤモンドに類似する炭素がある。電気信号導体152は、単一のワイヤーあるいは複数のワイヤーからなる。ワイヤーの露出したTi-Nb-Zr合金は直接パルス発生器に連結し、電極を導体に装着する溶接したり刻み目をつける必要はなく、局部的に電触したり、物理的に劣化する場合がある。

【0104】さらにコーティングは自然な保護用の絶縁表面となるため、コイル状構造物の使用は、適切な単一ストランドを有し非コイル状の、低モジュラスであるTi-Nb-Zr合金の金属ワイヤーの構造物を使用することにより、避けることができる。このようにすれば、硬いガイド・ワイヤの必要がなくなる。最終的には、ベースメーカーのリード本体150を現在市販されているリード線の約2.3〜3ミリを約0.2ミリ〜1ミリに減少することができる。あるいは、本発明のリード線は、高分子のシースで覆うことができる。

#### 【0105】ステント(Stents)

図14は、ガイドワイヤ164の気球拡張可能セグメント162の末端に位置する拡張可能なステント160、但し非拡張状態での模式図である。このステントは、Ti-Nb-Zr合金から組立てられ、気球カテーテルの気球セグメントの上方で崩壊するように設計されている。

【0106】ステントが、開放されるべき体内のチューブ状導管165(たとえば血管)のセグメントの中で正しい位置にあるとき、気球162は拡張し、それによりステント160は血管壁166のところまで放射状に外側へ拡張され、それに伴いステント160の外部表面上の軟い組織(たとえばバンプ(barb)〔図示せず〕)を掴む手段が保証され、図14に示すように、血管組織を掴み、ステント160を正しく固定する。次いで気球162は崩壊し、図15に示すような位置にステントを残して除かれる。このようにして、血管は常に開放状態となる。泌尿器や胃腸やその他のステントの応用もまたTi-Nb-Zr合金を用いて行われる。

#### 【0107】移植片(Grafts)

図12は、血管上に移植する大きさであって、織られた低モジュラスのTi-Nb-Zrワイヤ172で作られた、ほぼチューブ状の血管移植片170の側面図の代表的スケッチである。図示した移植片はTi-Nb-Zrの織られたワイヤで作られているが、該移植片はまたこの合金の円筒状チューブから作ることもできる。

【0108】この移植片は、低モジュラス冷作業条件下で、又は任意に表面硬化された、少し高いモジュラスの熟成条件でのTi-Nb-Zr合金から作ることもでき

る。さらに、生適合性や臨床上の利用を改善するために、蛋白、抗生物質、抗血栓剤その他の表面処理剤を用いても良い。

#### 【0109】細動除去器

図16と17は、筋肉組織に接するシリコンパッチ300の側に導電性ワイヤ320(典型的なものはチタニウム、ステンレス鋼又はコバルト-ニッケル-クロム)のコイルを有する可撓性のシリコンポリマーのパッチ300を含む細動除去器を示す。それが体内にあるときに、電流をコイル340に運ぶリードワイヤ320は身体の外へ延び(皮膚を経由)、そして保護容器360中に納められた電源へと電氣的につながれている。

【0110】本発明によれば、リードワイヤ320は、Ti-Nb-Zr合金の電導性コア350で作られ、そして図17に拡大して詳しく示すように、粘着性の電気絶縁性コーティング380、たとえば金属酸化物、炭化物又は窒化物又は無定形のダイヤモンド類似の炭素で被覆されている。このコーティングはリードワイヤを周囲の身体組織との電氣的接触から電氣的に絶縁し、また一方では既に述べたように、ペースメーカーリードの体液による攻撃と腐蝕から金属コアを保護する。このポリマーのコーティングを省略すると、ポリマーが徐々に分解して生ずるかなり有毒な生成物の除去に問題が生じ、あるいは絶縁コーティングが破損したときの系の短絡をひきおこす。

#### 【0111】硬化された表面

酸素又は窒素拡散で硬化した合金移植片は、さらに血流特性を改善するために鏡面仕上げとなるよう高度に磨いてもよい。さらには、酸化物や窒化物で被覆された表面は、生適合性や稼働を高めるための物質で被覆してもよい。たとえば、移植片表面へフッ素脂肪酸ジルコリン、ヘパリンその他の蛋白をコーティングして血しょう板の接着を減少したり、又は抗生物質の被覆を用いて感染の潜在性を最小限にする。

【0112】移植片上のボロン化された又は銀でドーピングされた硬化表面層は、心臓弁、補綴的人工心臓、心室補助具、その他本発明の心血管移植片の接触部の間における摩擦や損耗を減少させる。さらに、無定形のダイヤモンド様の炭素、熱分解炭素、その他の硬質セラミック表面層もまた、拡散硬化された表面にコーティングして、他の摩擦や損耗を最適のものと成しうる。

【0113】本発明に記載の好ましい拡散硬化表面層は、硬度に関してこれらの付加的硬コーティングは硬くて良く付着した層を与える。このほかに従来の酸素表面硬化法もまた有用である。基質の窒素化は硬い窒化物表面層を生ずる。硬い窒化物層をうるために、従来の公知の窒化法を用いることができる。

【0114】Ti-Nb-Zr合金移植片表面の硬化過程とは無関係に、表面の摩擦と損耗(摩擦学的)観点から、銀ドーピング又はボロン化技術を用いて更に改良す



ることができる。セラミック表面への銀フィルムへのイオンビームに助けられての沈着は、摩擦学的挙動を改善しうる。約3ミクロン迄の厚さの銀フィルムの沈着は、電子ビーム硬度銀蒸着源をもつ真空室内で室温で行われる。アルゴンと酸素ガス混合物をイオン源を通じて供給し、イオン束を生じさせる。許容しうる銀沈着パラメータの1セットは、25マイクロアンペア/cm<sup>2</sup>のイオン電流密度で、1KeVの加速電圧から成る。

【0115】銀フィルムには、このイオン衝撃によって完全に沈着するか又は衝撃により部分的に形成され、一方残りの厚さに真空蒸着で達成される。イオン衝撃はTi-Nb-Zr合金基質への銀フィルムの付着を改善する。存在する金属心血管組織片上への同様な銀フィルムの付着はまた抗菌反応と同じように摩擦挙動を改善するためにも用い得る。

【0116】心血管移植片のTi-Nb-Zr合金表面の摩擦学的挙動をさらに改善するための別法は、標準的なイオン移植及び蒸発法を用いてこれらの表面にボロン化処理をする(たとえば商業的入手可能なホウ化物蒸気沈着、ホウ素イオンの移植又はスパッタリング沈着)か又は同時に空気中でホウ素タイプの被覆を形成することである。ホウ酸(H<sub>2</sub>BO<sub>3</sub>)表面フィルムは、セラミック基質の摩擦と損耗をさらに減少しうる自己補完的固形潤滑剤を供給する。

【0117】これらのフィルムは、体内で水と表面金属上におけるB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>表面(いろんな公知法で沈着させたもの)の反応から生成し、滑かなホウ酸を形成する。ホウ素(B)、H<sub>2</sub>BO<sub>3</sub>又はB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>表面層を心血管移植片表面に沈着させるのに用いる従来法は、真空蒸着(イオン衝撃と共に又はなしに)又は移植片表面上での薄層の単なるオープンでのキュアリングを包含する。

【0118】H<sub>2</sub>BO<sub>3</sub>の自己潤滑メカニズムは、接合の途中での原子のシートを互いの上に容易にスライドさせる。その特異な層状の三斜晶系結晶構造により支配されかくして基質の損耗と摩擦を最少にする。さらに、ここに述べた心血管と医学的移植片のすべての表面(金属又は被覆された)は、さらに生物学的反応を改善するための材料で任意にコーティングしても良い。これらの材料は抗凝固剤、蛋白、抗微生物剤、抗生物質及び類似の医薬を含む。

【0119】チタニウム合金もまた医学的移植片の製造に有用であり、高い強度、低い弾性モジュラス及び体液や組織に対しての腐食耐性という特長をもち、そしてどんな潜在的な毒性要素ももっていない。すなわち、この合金は骨接合板(図30~34)、髄内棒(図26~27)、圧迫股関節(図31)、脊柱移植片、変調ひざ関節(図25)等の作製に特に有用である。典型的な変調ひざ関節(図15)は大腿骨部240と脛骨部250を含む。

【0120】大腿骨部240は、大腿骨に付着するため

の止め具244と、関節表面を提供する関節丘242を含む。脛骨部250は、脛骨ベース252を脛骨上にマウントするための止め具254をもつ脛骨ベース252を含む。脛骨台256は脛骨ベース252の頂部にマウントされ関節丘と協同する溝258を有する。脛骨台256は通常、有機高分子(たとえば超高分子量ポリエチレン)で作られているが、脛骨ベース252と大腿骨部240は金属で出来ている。

【0121】本発明は、上述のチタニウム-ニオブ-ジルコニウム合金の脛骨ベースと大腿骨部を提供する。

【0122】心臓系におけるもの以外に使用される医療用移植片のための好ましいチタニウム合金は(1)約10~20wt%のニオブ、又は約35~50wt%のニオブと(2)任意的に20wt%までのジルコニウムを含む。心臓系以外の医療用途のための最も好ましい本発明の合金は、合金中約74wt%のチタニウムを主要成分とし、これを共に約13wt%のジルコニウム及び13wt%のニオブを含む。β-相のチタニウムを安定化するために、タンタルをニオブの代りに用いることができるが、ニオブは特定の比率で存在するときは合金の弾性モジュラスを低下させる効果があるので好ましい成分である。

【0123】これ以外の元素は合金にはわざと添加されず、ただ合金を作るときに使用する商取引における純粋のチタン、ジルコニウム、ニオブ又はタンタル中に不純物として存在する程度の量は存在しても良く、それらの夾雑物には溶融(合金化)プロセスにおいて生成する程度のものとする。非毒性のタンタルのような充填剤はベース合金の比較的低い弾性モジュラス(約90GPaより小)が著しく影響されない程度に強度を改善し、β-トランス(β-transus; 安定なβ)を減少させるために加えることができる。

【0124】上述したことに基つき、本発明のある実施態様のチタンの比率が50wt%より低くあり得ることは明らかである。それに関わらず、これらの合金は本明細書やクレームにおいては「チタン合金」と記載する。たとえばあるチタン合金は20wt%のジルコニウムと45wt%のニオブ、そして僅かに35wt%のチタンを含有する。

【0125】 castingにより又は粉末冶金的に製造された合金は、移植片材料として又はその他の用途に使用できるけれども、必要とあれば機械的に600~950℃に加熱加工もできる。加熱加工プロセスは押出し、ハンマー鍛造、曲げ、プレス鍛造、アップセッティング、加熱回転、スウェーピング等との操作を含む。最終の加熱加工の工程のあと、合金をたとえば水で冷却することにより迅速に冷やす。空気対流冷却のようなゆるやかな冷却速度は望ましくなく、医療用移植片として用いるに適した高い強度と低いモジュラスの合金を生産するには効果的でない。冷却後、それを好ましくは徐々に約0.5~10時

間かけて、より好ましくは1.5～5時間かけて最高約700℃、好ましくは約500℃まで再加熱する。

【0126】次いで、この移植片材料をこの温度に約0.25～20時間、好ましくは約2～8時間、より好ましくは約6時間保持する。沈殿強化と呼ばれる現象によるこのプロセスは、上述の加熱加工、冷却及び熱成条件における合金の高い強度のために必要である。本明細書及び特許請求の範囲において「高い強度」という用語は、約700MPa（好ましくは約800MPa）を超える引張強度をあらわす。

【0127】また「低いモジュラス」という用語に、約90GPaより低いヤング率をあらわす。チタン合金において、ニオブ（又は、仮にタンタルが添加されたときはこの元素）はβ相を安定化する働きがある。何故ならばそれはβ-同形相安定剤だからである。これは低いβ-相トランス温度と改善された加熱加工性をもたらす。

【0128】ニオブは、特に約6～10原子百分率（最も好ましくは約8原子百分率）という好ましい量または約2～32原子百分率という、別の好ましい範囲で存在したとき、もしチタンと共に合金にすると低いモジュラスの組成物を生ずる。このような範囲のニオブ濃度からの逸脱は、弾性モジュラスを増加する傾向がある。重量百分率でいえば、チタン-ジルコニウム合金中のこれらの好ましいニオブの組成範囲は、約10～20wt%及び約35～50wt%となる。

【0129】約13wt%のニオブを含むチタン合金は、約8原子百分率のニオブを含むものに対応する。すなわちTi-13Nb-13Zr合金は、最適モジュラスのチタン合金組成物を表わすものとなる。既述のように、β相の安定化のためにタンタルをニオブに代えても良いが、ニオブのもつ弾性モジュラス減少作用のためにはニオブの使用が好ましい。ジルコニウムに代えると、強度が改善できる。

【0130】ニオブの比率は所望の低モジュラス性能を得るためには必要不可欠な条件となるが、ジルコニウムの比率はさして厳密な条件は必要ではない。ジルコニウムの比率を約20wt%より低く保つことが好ましいけれども、それより高い比率もまた有用である。ジルコニウムはα-及びβ-の両方の相のチタン合金を安定化できるものであるが、本発明の合金の変換プロセスを遅くすることによるβ-安定化剤として合金中の溶液中に存在することによって作用する。

【0131】更に、大きなイオン半径のジルコニウム（チタンのそれよりも35wt%大きい）は合金中のイオン結合力を分裂することを助け、弾性のモジュラスをある程度低下させることも信じられる。β相への変異（本発明の高い強度と低いモジュラスの合金移植片を生産するには必須ではない）をするためには、合金をβ-トランス温度（たとえば約875℃まで）で約20分

加熱処理してもよい。上記のβ-トランス温度より低温もまた使用できる。β相はまた、もっと短時間、高温に加熱しても誘発できる。

【0132】β相への変異のための臨界的因子は、室温に冷却する前にチタン合金をβ相に実質的に変換するに十分な時間のあいだ、少なくとも概ねβ-転位温度（Ti-13Zr-13Nbの場合は約728℃）に熱することである。合金のβ相への変換及び冷却は、移植の実現及び多孔性金属被覆の焼結の、それぞれの途中又は事後の何れかを選択すればよい。

【0133】β-トランス温度を超えて加熱しそのような高温で加熱加工をする一方で、合金の大部分がすべてをβ相に変換することは、所望する、高い強度と低いモジュラスとを得るためには必須ではない、ということに注意すべきである。事実、合金はβ相への完全な変換なしに迅速冷却と熱成のあとで、β-トランス温度より低い約100℃という低温で熱し、そしてこの低温で加熱加工しても高い強度と低いモジュラス（弾性モジュラス）が得られるのである。β-トランス温度直下の領域をα+β領域と呼ぶ。

【0134】加熱加工は、このα+β領域に熱したあとで行っても良く、そしてこの領域以下の温度、たとえばβ-トランス温度より低い約100℃という低温で行ってもよい。最も好ましいTi-13Zr-13Nb合金のβ-トランス温度は、約728℃である。この合金はβ-トランス温度を超える、たとえば約800℃に、鍛造のために加熱してもよい。上記以外の中間の温度でも良いが、約600℃より低い温度では、合金の形成がうまく行かないので鍛造は難しい。

【0135】合金を機械加工し、 casting又は鍛造して所望の移植片の形状にするためには、チタン合金に用いられる従来の方法の何れもを用いることができる。更に移植片は粉末状合金を加熱及び加圧条件下でプレスして、予め設計された所望の移植片の形状とすることができる。このとき、従来の焼結及び加熱アイソスタチック加圧処理が用い得る。

【0136】合金は非毒性の補綴材料を提供するが、それはたとえば金属表面を被覆するための骨格やポリエチレンを備えた表面に対する微小な腐蝕といった他の面からも望ましいであろう。この場合は、表面は、化学的な蒸着法又はプラズマ蒸着法を用いて無定形のダイヤモンド類似の炭素コーティング又はセラミック類似のコーティング、たとえば窒化チタン、炭化チタン又はジルコニウムの酸化物、窒化物や炭化物で被覆されて、硬くて水を通さずかつ平滑な表面被覆を与える。

【0137】あるいは、被覆は、高温下で空気、酸素及び/又は窒素に露出させその合金表面を所望の深さに酸化又は窒素化して、成形された合金のものと場所に形成することができる。通常、金属表面中への酸素又は窒素の拡散によって生ずるこれらのコーティングは、約10

0  $\mu$  の厚さ又はそれ以上に達する。これらのもとの位置での被覆は、強固に固着されており、金属合金表面よりも更に損耗に対して抵抗性がある。したがってコーティングは、もし合金がたとえば膝や腰の補綴の表面をもつ場合に損耗条件にある時は特に有用である。

【0138】硬く、低摩擦で水を通さず、生適合性の無晶形のダイヤモンド類似の炭素コーティング法には当業者に公知であり、たとえば、次の文献に記載されている。すなわち、ヨーロッパ特許出願 302717 A1 (イオンテック) 及び特開昭59-851 (住友電工; ケミカル アブストラクト, 43655 P, 第101巻に記載あり)。これらはすべて完全にこの明細書に記載されたものとして引用し包含される。

【0139】さらに、この金属合金は、金属表面が酸素又は窒素のイオンで衝撃を加えられているような格子間イオン移植片や類似のものに依って硬化することができる。金属はメタリックな外観の表面を保つが、その表面は約0.1  $\mu$  の深さに硬化される。金属はまた、本出願人のアメリカ特許出願第832735号 (1992年2月7日出願) に記載のように、内部酸化によっても表面硬化ができる。

【0140】本発明の合金から作られる移植片は、多孔性構造への骨の内方生長により、移植後に患者の骨格構造中への移植を安定にするため、純粋のチタンを含む同一又は異なる組成のチタン合金の多孔性ピース、粉末又はワイヤコーティングとして提供される。そのような多孔性構造は、焼結により時折移植片表面に付着する。これは、約1250°Cを超える温度に移植片を加熱すること\*

Ti-13Zr-13Nb の機械的性質 (但し上記の  $\beta$ -トランス温度から水冷したもの)

引張強度	710 MPa
降伏強度	476 MPa
伸度	26%
面積減少	70%
ヤング率	62 GPa
ロックウェルC硬度	18~19

#### 【0145】実施例2

実施例1において加熱処理しさらに冷却したTi-Zr-Nb合金を、500°Cで6時間加熱して熟成させる。

\* とを含む。

【0141】チタン合金の機械的性質は、焼結プロセスから生じる実質的な粉体生長やその他の冶金学的因子のために著しく変化しうる。すなわち、多孔性被覆を付着するために焼結したあと、Ti-13Zr-13Nb移植片を約875°C (又は $\beta$ -トランス温度を超えた温度) で20~40分再加熱し、次いで、熟成前に約500°Cに約60時間冷却して機械的性質を保つことが好ましい。もし焼結温度から適切に冷却すれば、直ちに熟成プロセスに入ることができる。

【0142】以下の実施例は上述の発明や請求の範囲を説明するためのもので、本発明を検定するものではない。実施例中の熟成温度は許容されるべきものと決定されてはいるが、必ずしも最適のものではない。

#### 【0143】実施例1

重量で74%のチタン、13%のニオブ及び13%のジルコニウムを含む合金を、825~875°Cの温度範囲で加熱ローリング (ローラー延ばし) し、14mmの厚さのプレートとする。このプレートを室温に冷却し、次いで875°Cに再加熱し、その温度に20分保った後、水で冷やして室温とする。この合金の $\beta$ -トランス温度は、Ti-6Al-Vの約1000°Cとくらべて約728°Cであった。針状の変換 $\beta$ 構造をもつところの熱処理され、冷却されたTi-Zr-Nb合金の機械的性質を表1に示す。

#### 【0144】

【表1】

この熟成した合金の機械的性質を表2に示す。

#### 【0146】

【表2】

## 500°C に6時間熟成した冷却 Ti-13Zr-13Nb 合金の機械的性質

引張強度	917 MPa
降伏強度	796 MPa
伸度	13%
面積減少	42%
ヤング率	76.6 GPa
ロックウェルC硬度	約29

## 【0147】実施例3

実施例1の合金のサンプルを約1250°C焼結し、図1に示すタイプの多孔性チタンビーズ被覆を付着させる。ビーズで被覆した合金のサンプルを次に875°Cに再加熱し、水で冷却する前に、この温度で40分保持する。\*

\*6コのサンプルから成る一群を500°Cで6時間熟成し、熟成したもの及び未熟成のサンプル(各3コずつ)の機械的性質をしらべ表3に示す。

## 【0148】

【表3】

## ビーズ焼結し、875°C に再加熱し水冷した Ti-13Zr-13Nb の機械的性質

	冷却したもの(平均)	熟成(500°C/6時間)
引張強度	664 MPa	900 MPa
降伏強度	465 MPa	795 MPa
伸度	20%	4%
面積減少	46%	9%
ヤング率	61.8 GPa	74.7 GPa

燃結処理は機械的性質特に展延性に注目せよ。すなわち未燃結での特定の応用のために許容される合金は、高温の燃結処理を伴う応用が多孔性チタン被覆を付着させる為にしばしば用いられるという点において、必要的には効果的でない。これらの効果を最少にするため、低温拡散結合法が用い得られる。そこでは、β-トランス温度近く、β-トランス温度が効果的でありうる。もしくは、予め燃結した多孔性金属パッドが移植片に、仮付け溶接することができる。しかしもう1つのやり方は、多くの材料を高温にさらさないプラズマ噴霧法による多孔コーティングを用いることである。

## 【0149】実施例4

本発明のTi-13Zr-13Nb合金の弾性モジュラス、引張強度及び降伏強度を公知の合金、組成物及び皮膚の骨のそれらを比較したものと図2及び図3に要約する。Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、及びZrO<sub>2</sub>はセラミックを表わし、一方、C/PEEKは炭素で強化したポリエーテルエーテルケトン組成物を、そしてC/PSは炭素で強化したポリスルホン組成物を表わす。図2及び図3における機械的性質のすべては、標準的なASTM引張テスト法で測定した本発明の

合金に関するデータを除いて文献値から採ったものである。本発明のTi-13Zr-13Nb合金は炭素で強化した組成物に近類似し、そして他の金属よりも骨のそれに近い弾性モジュラスをもっていること(図2)、その一方では同時に、他の金属と比肩しうるか又はそれよりも良い強度をもっていること(図3)が顕著である。

## 【0150】実施例5

Ti-18Zr-6Nbのサンプルを焼結して多孔性金属被覆を付着する。その後、焼結した合金を875°Cすなわちβ-トランス温度を超える温度に再加熱し、水冷する。そのように冷却した合金の性質を表4に示す。次いでサンプルを450°Cに3時間熟成してテストし、その結果も表4に示す。実施例3のTi-13Zr-13Nb合金と比べ、この合金の弾性モジュラスはさほど低くはないが、然しTi-6Al-4Vのそれよりも低い。さらにTi-18Zr-6Nb合金はTi-6Al-4Vの約1000°Cと比べると約760°Cという比較的低いβ-トランス温度をもっている。

## 【0151】

【表4】

	冷却したもの	熟成物(450℃, 3時間)
引張強度	807 MPa	807 MPa
降伏強度	659 MPa	733 MPa
伸 度	870	870
面積減少	2670	2870
弾性率	85.2 GPa	86.8 GPa

【0152】最適のニオブ含量よりも少ないために、弾性モジュラスはこれ迄の実施例における程に低くないことに注目すべきである。すなわち、ニオブ顔料の含量の適切な選択は、低弾性モジュラスの最適化のために重要である。しかし、ジルコニウムの存在は、弾性モジュラスを許容しうる低レベル(約90 GPaよりも小さい)に保つことを助ける。

#### 【0153】実施例6

Ti-13Zr-13Nb及びTi-18Zr-6Nbの熟成 20 条件の効果を調べた。各々の合金の個々のサンプルを上\*

\* 記β-トランサスから水冷又は冷却し、500℃、450℃、400℃及び350℃で6時間熟成し、そして冷却した。結果を図4に示す。

#### 【0154】実施例7

Ti-13Zr-13Nbの鍛造品を800℃及び680℃で製作し、これらを鍛造温度から水冷又は空冷し、その機械的性質を求めた。

#### 【0155】

【表5】

鍛造温度(℃):	800	800	680	680	800*
冷却用媒体	空気	水	空気	水	水
究極の引張強度(MPa)	785	765	852	762	691
降伏強度(MPa)	592	518	700	512	444
伸度(%)	21	23	18	27	28
面積減少(%)	72	60	72	73	72
ヤング率(GPa)	84	66	85	72	60
硬度(ロックウェルC)	20	26	27	25	—

\* 正味形状の鍛造

鍛造後に空冷したTi-13Nb-13Zr(最少直径: 19mm)の鍛造品を350~600℃に1.5~6時間熟成加熱処理し: 得られたこれらの機械的性質を以下に示す。

※す。

#### 【0156】

【表6】

鍛造温度(℃):	800	800	800	800
熟成温度(℃)	500	450	350	350
熟成時間(時間)	6	1.5	6	1.5
究極の引張強度(MPa)	775	810	872	882
降伏強度(MPa)	651	625	641	639
伸度(%)	23	20	18	17
面積減少(%)	74	70	60	59
ヤング率(GPa)	86	84	88	87

【0157】これらの合金の強度は、鍛造したあとに空冷している(水冷による迅速冷却に比べてゆっくりした冷却)のため、熟成後においてもあまり高くない。次

に、最少19mm直径のその他のTi-13Nb-13Zr鍛造物を鍛造後に水冷し、次いで熱処理し、それらの鍛造品の機械的性質を表7に示す。

【0158】

\* \* 【表7】

鍛造温度 (°C)	800	800	800	800	800	800	800	680	680	680
冷却用媒体	3	1	2	2	3	2	2	1	1	1
熟成温度 (°C)	500	500	500	500	500	450	400	500	450	400
熟成時間 (時間)	0.5	1.2	2	4	6	2	4.3	2	2	2
究極の引張強度 (MPa)	983	1036	985	999	1027	978	994	983	1082	1063
降伏強度 (MPa)	854	912	872	865	916	831	831	852	859	852
伸度 (%)	11	11	12	14	12	10	9	15	10	10
面積減少 (%)	41	41	48	48	43	37	27	61	35	33
ヤング率 (GPa)	75	80	81	81	82	74	74	88	88	84
硬度 (ロックウェルC)	36	32	33	33	31	32	36	32	35	36

1. 1 - 最後の鍛造段階後にのみ水冷  
 2 - 最後の2つの鍛造段階後にのみ水冷  
 3 - 3つのすべての鍛造段階後にのみ水冷

合金は強度においては、さらに著しい改善を示すが、ヤング率は74~90 GPaの範囲を保持している。硬度もまた、熱処理を施していない合金やまた再加熱し、冷却し、熟成した実施例2の合金よりも著しく大きい。

【0159】実施例8

異なる温度で鍛造し、異なる温度と時間で熟成し、そして異なる条件で冷却したときのTi-13Zr-13Nbの

物理的性質に及ぼす影響をしらべるために、各種のテストを行った。腰の部分（体の中心に近いところ、中間点及び遠いところ）からの水冷した19mmの最少直径のサンプルを短時間低温で熱処理し、それらの性質を測定したものを表8に示す。

【0160】

【表8】

鍛造温度 (°C)	800	800	800	800	800	800
冷却用媒体	3	3	2	2	1	1
熟成温度 (°C)	500	450	400	450	450	450
熟成時間 (時間)	0.5	2	4.3	2	2	2
システムの位置	P	M	D	P	M	D
究極の引張強度 (MPa)	1047	992	909	1061	985	889
降伏強度 (MPa)	930	875	758	930	884	730
伸度 (%)	10	12	12	9	8	14
面積減少 (%)	40	45	42	36	27	49
ヤング率 (GPa)	80	76	70	76	75	71
				77	72	73
				25	29	27
				8	10	8
				932	765	806
				1082	937	965
				P	M	D
				2	2	1
				450	450	450
				800	800	800

1. P—システムの近位端  
M—システムの中央部分  
D—システムの末端

2. 1—最後の鍛造段階後にのみ水冷  
2—最後の2つの鍛造段階後にのみ水冷  
3—3つのすべての鍛造段階後にのみ水冷

最小直径14mmの鍛造物を、最終の鍛造工程のあとでのみ水冷し、次いで500°Cで1、2又は3時間熟成した。結果は次のようである。

【0161】

【表9】

40

鍛造温度 (°C)	800	800	800
熟成温度 (°C)	500	500	500
熟成時間 (時間)	1	2	3
究極引張強度 (MPa)	953	960	1,017
降伏強度 (MPa)	802	811	898
伸度 (%)	14	11	12
面積減少 (%)	50	44	42
ヤング率 (GPa)	73	73	82

これらの鍛造物は、熟成時間に伴って降伏強度も引張強度も何れも増加を示した。

【0162】実施例9

50 長さ12.5インチで直径14インチのセグメントを、アーク

溶融法で作ったTi-13Zr-13Nbのインゴットから切りとり、そのプレートを1000℃で3インチの厚さに加圧鍛造し、1100℃で15～30分間空気でアニーリングし、そして900℃で1.35インチの、最終から2番めの厚さにする。次いでこれを900℃に再加熱し、加熱ローリングして1.04インチの最終厚さとし、水冷し、送風し酸洗浄する。得られたプレートの機械的性質は次のようである。

【0163】

【表10】

(プレート)

究極の引張強度(MPa)	786±0
降伏強度(MPa)	539±12
伸度(%)	21±0
面積減少(%)	51±5
ヤング率(GPa)	74±3
硬度(ロックウェルC)	24.6±2.0

【0164】高温処理し、水冷したプレートは、次いで徐々に加熱工程及び等温の熟成工程から成る熟成サイクルに付する。加熱とは、次の熟成反応を強め高い強度を生じる材料に「前熟成効果」を生じさせるものと言える。熟成工程は、プレートを1.5～5時間かけて500℃まで加熱(前熟成)し次いで500℃で6時間熟成することを含む。得られたプレートの機械的性質を表11に示す。

【0165】

【表11】

(プレート)

究極の引張強度(MPa)	786±0
降伏強度(MPa)	539±12
伸度(%)	21±0
面積減少(%)	51±5
ヤング率(GPa)	74±3
硬度(ロックウェルC)	24.6±2.0

表11と12を比較すれば、熟成プロセスのために強度と硬度が著しく増大したことが明らかである。

【0166】実施例10

長さ5.4インチで直径1.4インチの棒を、アーク溶融で作ったTi-13Zr-13Nbのインゴットから切り出し、875℃で回転鍛造して5.4インチの直径とし1050℃で3時間空気アニーリングし、次いで800℃で回転鍛造して2.5インチの直径とし、750℃で回転鍛造して1.2インチの、最終から2番めの厚さとする。型どりの棒を925℃に再加熱し、回転型入れて1インチの最終直径とし、水冷し、送風し酸洗浄し研磨する。得られたTi-13Zr-13Nbの棒の機械的性質は

次のようである。

【0167】

【表12】

(棒)

究極の引張強度(MPa)	722±8
降伏強度(MPa)	463±10
伸度(%)	26±0
面積減少(%)	66±2
ヤング率(GPa)	78±8
硬度(ロックウェルC)	24±2.7

【0168】高温処理し水冷した棒を、次いで徐かな加熱工程と等温熟成工程を含む熟成サイクルに付する。再言うが、加熱とは、次の熟成反応を強め高い強度材料を生成する前熟成効果を生じさせるものといえる。熟成のあいだ、棒はまず1.5～5時間かけて500℃まで徐々に加熱し、次いで500℃で6時間等温熟成を行なう。得られた棒の機械的性質は次のようである。

【0169】

【表13】

【500℃に至るまでの経過時間(時間) 2.5】

究極の引張強度(MPa)	1008±6
降伏強度(MPa)	881±13
伸度(%)	10±3
面積減少(%)	32±14
ヤング率(GPa)	82.4±2.3
硬度(ロックウェルC)	31.5±0.6

【0170】表12と13を比較すれば、熟成と前熟成プロセスの結果として棒の強度と硬度は著しく増大している。本発明はその好ましい実施態様に関して説明してきた。この説明から多業者は上記に記載し特許請求の範囲はクレームしたような本発明の範囲と精神中から逸脱せずに本発明に関して変更を行いうる。

【0171】

【発明の効果】この発明に係る医療用移植片は、(i)チタンと、(ii)約1.0～20wt%のニオブあるいは約25～50wt%のニオブと、(iii)任意には、約20wt%までのジルコニウムとから本質的に構成された金属合金からなる。このため、生体内に外科的に移植した後、短期及び長期にわたり体液の腐食作用により生体内に毒性あるいは潜在的な毒性のイオンを放出しない。また、チタン合金を使用しているため、骨に近い低弾性モジュラスを得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】スター・エドワード・バルブのようなボール・バルブの簡略化した図である。

【図2】ディスク・バルブの簡略化した図である。



【図3】傾斜ディスクあるいはメドトニック・ホール・バルブのような単一カスプ・バルブの簡略化した図である。

【図4】傾斜ディスクあるいはセント・ジュード、あるいはバルブ・タイプのダブル・カスプあるいは双葉状のバルブの簡略化した図である。

【図5】ペンシルベニア州／サーンズ／3M設計の人工心臓の全体の略図である。

【図6】ユタ大学の人工心臓の全体の略図である。

【図7】クリーブランド・クリニック／ニンバス社の人工心臓の略図である。

【図8】テキサス州心臓研究所／アビオメドの人工心臓の全体の断面を示す略図である。

【図9】テキサス州心臓研究所／アビオメドの人工心臓の全体の断面を示す側面図である。

【図10】心室補助装置の正面図である。

【図11】心室補助装置の正面図である。

【図12】組み込んだ金属配線の組成物からなる血管移植片の略図である。

【図13】切り開く血管の部分の中に配置する風船膨張可能なステントの略図である。

【図14】血管の中の配置に風船が膨張しつつあるステントを示す略図である。

【図15】血管の中で膨張したステントを示す略図である。

【図16】電源、配線、コイル状の電極を持つ高分子のバッチを示す細動除去器の構成の略図である。

【図17】配線の拡大断面図である。

【図18】コイル状の配線と高分子の壁を包含するカテーテルである。

【図19】導線の遠端の部分断面の略図である。

【図20】導線の被覆の拡大断面図である。

【図21】ポリウレタンのカバーを備えた従来技術のペースメーカーの配線の略図である。

【図22】ポリウレタンのカバーを備えた従来技術のペースメーカーの配線の略図である。

\*

\*【図23】ポリウレタンのカバーを備えた従来技術のペースメーカーの配線の略図である。

【図24】本発明によるTi-Nb-Zrのペースメーカーの配線の実施例の略図である。

【図25】モジュール式の膝関節の補綴具の略図である。

【図26】整形外科の治療において使用する代表的な脊椎間ロッドの側面図である。

【図27】図26を90度回転した図である。

【図28】代表的な骨髄補綴の一部断面を示す正面図である。

【図29】図28の平面図である。

【図30】骨用プレートを固定する代表的なねじを示す略図である。

【図31】圧縮臀部の一部断面を示す正面図である。

【図32】臀部に固定するための代表的な骨用プレートの部分断面を示す側面図である。

【図33】図31に示すような圧縮臀部を受けるために本体と最上部の孔に固着する骨ねじ用の6つの孔を示す、90度回転した図32の板本体である。

【図34】図33の9C-9Cの線での断面図である。

【符号の説明】

20 ポンプ要素

22 導管

34 ポンプモータ

50, 52 ポンプ外殻

70 心臓ハウジング

142 コーティング

144 ガイドワイヤ切断端

30 145 ガイド・ワイヤ

146 カテーテル

150 リード本体

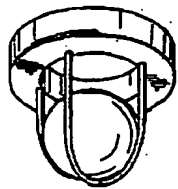
152 信号導体

160 ステント

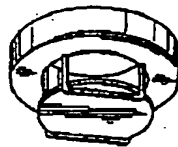
172 ワイヤ

300 シリコンバッチ

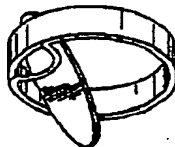
【図1】



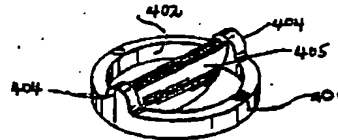
【図2】



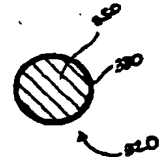
【図3】



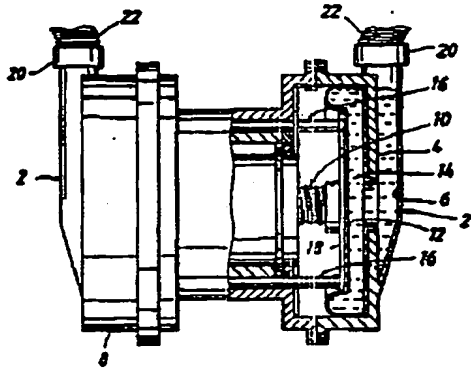
【図4】



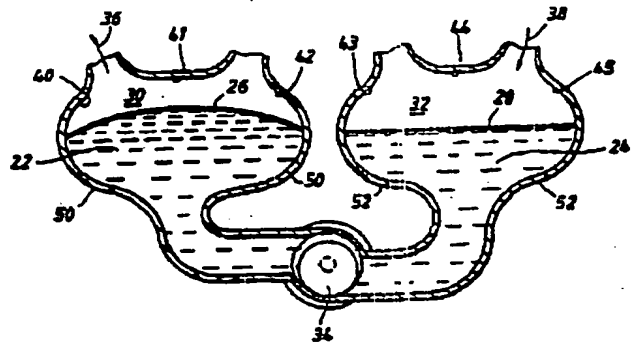
【図17】



【図5】



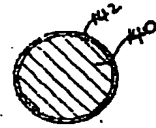
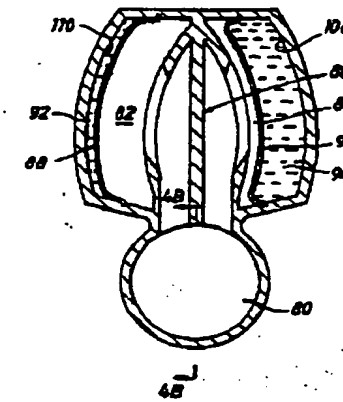
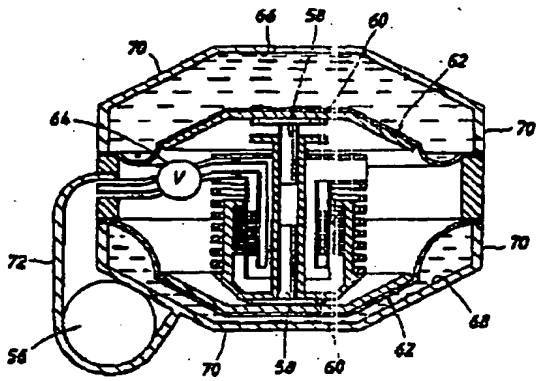
【図6】



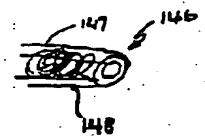
【図8】

【図19】

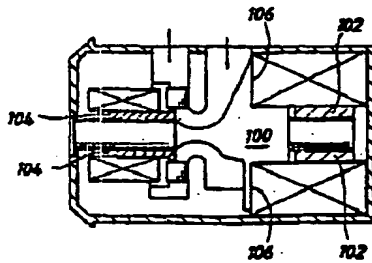
【図7】



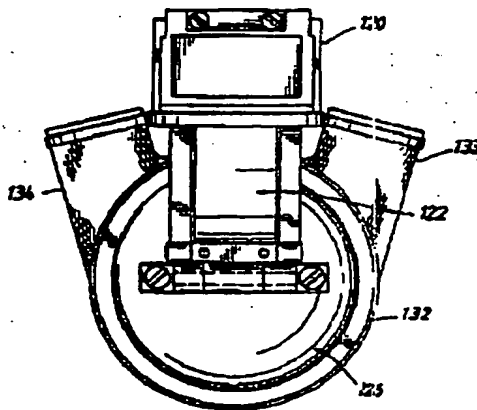
【図20】



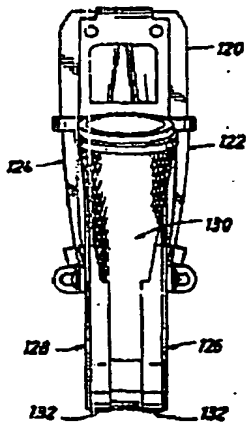
【図9】



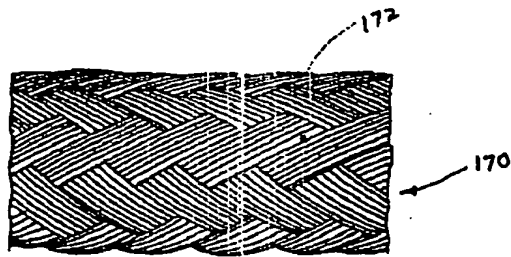
【図10】



【図11】



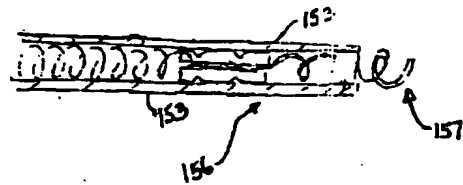
【図12】



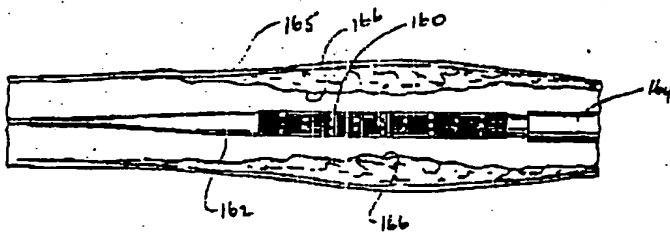
【図29】



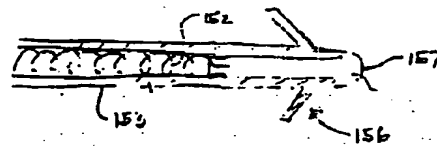
【図22】



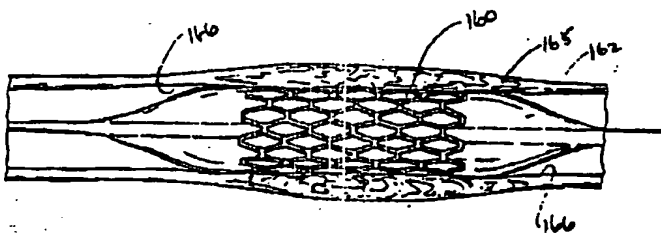
【図13】



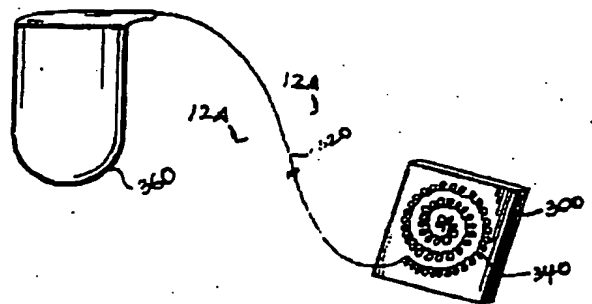
【図23】



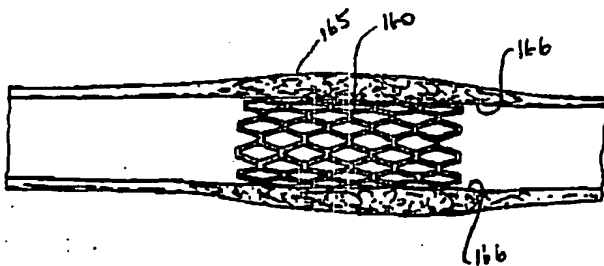
【図14】



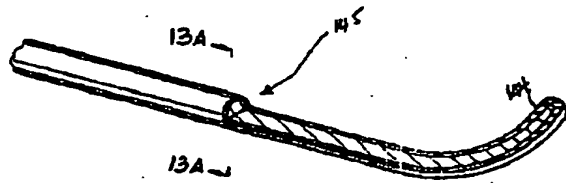
【図16】



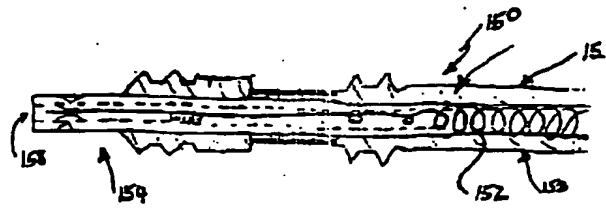
【図15】



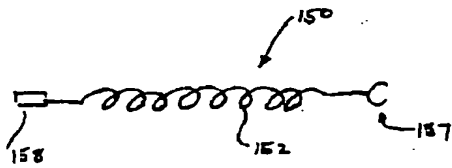
【図18】



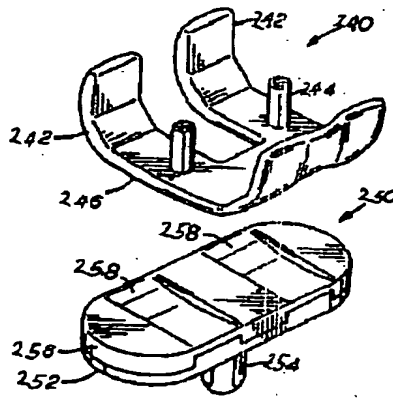
【図21】



【図24】

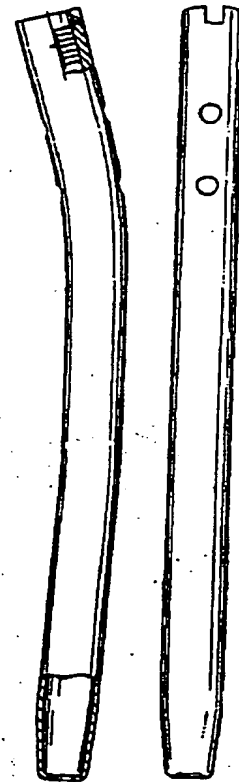


【図25】



【図26】

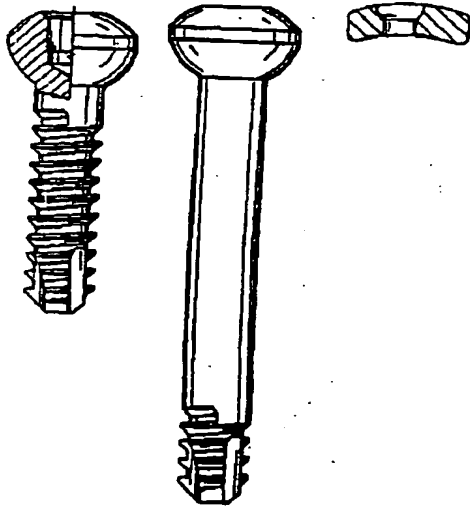
【図27】



【図28】

【図30】

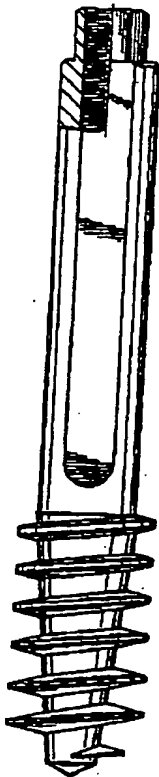
【図34】



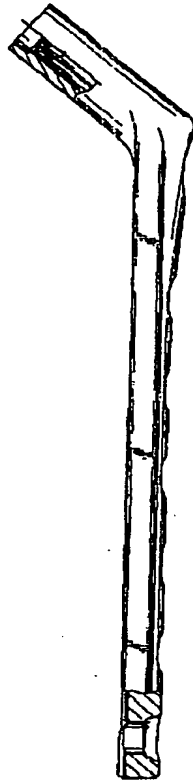
(28)

特開平6-233811

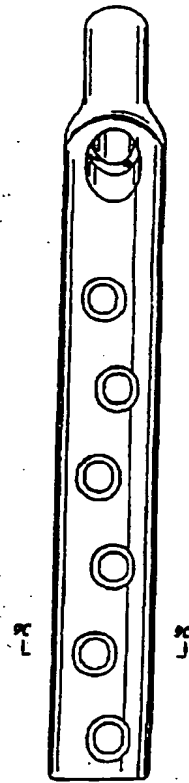
【図31】



【図32】



【図33】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>3</sup>

A 6 1 M 1/10

A 6 1 F 2/28

A 6 1 L 33/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

9361-4C

Z 7167-4C

(72)発明者 アジット ケー ミッシュラ

アメリカ合衆国、テネシー 38115 メン

フィス アプト 127 ストーン リッジ

ドライブ 6915

(72)発明者 ボール コバックス

アメリカ合衆国、テネシー 38115 メン

フィス エス メンデンホール ロード

3227